



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TERAPIAS INJETÁVEIS DAS DISFUNÇÕES
TEMPOROMANDIBULARES EM MEDICINA DENTÁRIA:
TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÓNICO**

Trabalho submetido por
Paloma Nieto Folgado
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TERAPIAS INJETÁVEIS DAS DISFUNÇÕES
TEMPOROMANDIBULARES EM MEDICINA DENTÁRIA:
TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÓNICO**

Trabalho submetido por
Paloma Nieto Folgado
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

E coorientado por
Prof. Doutor Sérgio Manuel Antunes Félix

Setembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, à minha orientadora, Prof. Isabel Margarida Costa, agradecer-lhe a sua total disponibilidade, dedicação e profissionalismo na elaboração deste projeto final de curso de mestrado.

Ao meu co-orientador Sérgio Manuel Antunes Félix por toda a sua paciência, conhecimentos transmitidos e perfeccionismo.

Aos dois o meu sincero agradecimento e admiração.

Agradeço também aos professores que fizeram parte da minha formação académica ao longo destes cinco anos e a todo o Instituto Universitário Egas Moniz pela educação, aprendizagem e valores transmitidos. À Direção clínica pelo ensino de excelência proporcionado. Por ser uma faculdade única, cheia de sentimento, e ter-me feito sentir totalmente integrada. Obrigada por tudo.

Aos meus amigos que levo desta faculdade, sem vocês não teria sido o mesmo.

Às minhas parceiras e amigas do coração Marta e Maria, por serem a minha melhor equipa.

Às minhas amigas da infância que apesar da distância estiveram sempre presentes em todo momento, pela motivação constante e por acreditarem sempre em mim.

Ao meu namorado Javier, pela forma como me cuida e apoia incondicionalmente.

E finalmente à minha querida família, aos meus pais, por ajudarem-me a cumprir o meu sonho, pelo apoio, confiança e carinho que sempre me deram junto com o meu irmão, por cuidar sempre de mim, eternamente agradecida.

Um agradecimento especial ao meu tio pela admiração por mim.

E por fim aos meus queridos avós, por serem um grande exemplo de vida e fazerem-me sentir em todos os momentos a grande sorte de vos ter na minha vida.

RESUMO

A Disfunção Temporomandibular e a Dor Orofacial são dois grandes desafios para o médico dentista, este facto prende-se com a dificuldade em saber o fator etiofisiopatológico por detrás da patologia e dos sintomas, assim como fazer um diagnóstico diferencial e aplicar um tratamento eficaz. A abordagem terapêutica destes doentes é por norma Multidisciplinar, podendo ser mais ou menos conservadora, e mais ou menos invasiva, tal vai depender das estruturas envolvidas, bem como da influência dos eventuais transtornos psicológicos presentes. As terapias injetáveis na Disfunção Temporomandibular, tem-se revelado uma modalidade de tratamento com resultados promissores.

A terapêutica injetável de toxina botulínica (TB) atualmente desempenha um papel fundamental na gestão de muitas doenças orofaciais e dentárias, podendo desencadear um efeito analgésico e relaxante muscular nas perturbações neuromusculares e dor músculo-esquelética. Estas características tornaram a TB uma terapia de interesse para as DTM.

Um outro fármaco injetável usado em Medicina Dentária é o ácido hialurónico, útil não apenas em tratamentos periodontais como nas papilas interdontais e estéticos, mas também na articulação temporomandibular para lubrificação e diminuição do desgaste articular, tornando-o um agente terapêutico nas DTM.

O objetivo desta monografia consistiu numa revisão bibliográfica da literatura científica sobre as terapias injetáveis para tratar problemas na ATM, nomeadamente injeções intramusculares da toxina botulínica e infiltrações intra-articulares do ácido hialurónico.

Nesta revisão da literatura pretendeu realçar-se as características destes injetáveis de modo a evidenciar, à luz da literatura atual, a sua efetividade e segurança e se são alternativas viáveis a outros tratamentos, visto tratar-se de técnicas clínicas minimamente invasivas e que tornam desnecessário um tratamento cirúrgico.

A toxina botulínica e o ácido hialurónico estão a ganhar grande interesse no momento atual; no entanto apesar dos resultados positivos, existem ainda questões para lidar com este tipo de tratamentos devido à variedade de tipos de disfunções temporomandibulares e a sua etiologia multifatorial, pelo que se sugere a realização de mais estudos controlados sobre a terapêutica injetável com estes fármacos.

Palavras-Chave: Articulação Temporomandibular, Disfunções Temporomandibulares, Toxina Botulínica, Ácido Hialurónico.

ABSTRACT

Temporomandibular Dysfunction and Orofacial Pain are two major challenges for the dentist, this fact is related to the difficulty in knowing the etiopathological factor behind the pathology and symptoms, as well as making a differential diagnosis and applying an effective treatment. The therapeutic approach for these patients is usually multidisciplinary, and can be more or less conservative, and more or less invasive, depending on the structures involved, as well as the influence of any psychological disorders present. Injectable therapies in temporomandibular dysfunction have proven to be a promising treatment modality.

Injectable botulinum toxin (TB) therapy currently plays a key role in the management of many orofacial and dental diseases, and can trigger an analgesic and muscle relaxant effect in neuromuscular disorders and musculoskeletal pain. These characteristics have made TB a therapy of interest for TMD.

Another injectable drug used in dentistry is hyaluronic acid, useful not only in periodontal treatments such as interdental papillae and aesthetics, but also in the temporomandibular joint for lubrication and reduction of joint wear, making it a therapeutic agent in TMD.

The aim of this monograph was a bibliographic review of the scientific literature on injectable therapies to treat TMJ problems, namely intramuscular injections of botulinum toxin and intra-articular infiltrations of hyaluronic acid.

This literature review aimed to highlight the characteristics of these injectables in order to show, in the light of the current literature, their effectiveness and safety, and whether they are viable alternatives to other treatments, since they are minimally invasive clinical techniques that make surgical treatment unnecessary.

Botulinum toxin and hyaluronic acid are gaining great interest at the present time; however, despite the positive results, there are still issues to deal with this type of treatments due to the variety of types of temporomandibular dysfunctions and their multifactorial etiology, so it is suggested that further controlled studies on the injectable therapy with these drugs should be carried out.

Keywords: Temporomandibular Joint, Temporomandibular Disorders, Botulinum Toxin, Hyaluronic Acid.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	13
DESENVOLVIMENTO.....	17
1. ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR	17
1.1 Estrutura Óssea	18
1.2 Cápsula articular	18
1.3 Membrana Sinovial e Líquido Sinovial	19
1.4 Disco Articular	19
1.5 Zona retrodiscal.....	21
1.6 Ligamentos	21
1.7 Sistema muscular	21
1.8 Inervação e vascularização	22
2. DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES.....	24
2.1 Epidemiologia.....	24
2.2 Etiologia.....	25
2.3 Diagnóstico	25
2.4 Classificação das DTM.....	27
2.4.1 <i>Distúrbios articulares do complexo côndilo-disco: deslocamento do disco</i>	31
2.4.2 <i>Dor muscular limitada á área orofacial: Dor miofascial</i>	32
2.5 Tratamento.....	33
3. TOXINA BOTULÍNICA	36
3.1 Perspetiva histórica	37
3.2 Estrutura e tipos de Toxina Botulínica.....	38
3.3 Mecanismo de ação.....	39
3.4 Imunogenicidade.....	41
3.5 Contraindicações e interações medicamentosas	43
3.6 Efeitos secundários	44
3.7 Aplicações clínicas	46
3.8 Formas comerciais.....	47
4. ÁCIDO HIALURÓNICO	48
4.1 Perspectiva histórica.....	48
4.2 Origem do Ácido Hialurónico	48

4.3 Estrutura do Ácido Hialurónico.....	49
4.4 Mecanismo de ação.....	49
4.5 Propiedades do Ácido Hialurónico	50
4.6 Aplicações clínicas	51
4.7 Formas comerciais.....	52
4.8 Contraindicações e efeitos adversos.....	52
5. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DAS DTM.....	53
6. ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO DAS DTM.....	57
CONCLUSÃO.....	61
BIBLIOGRAFIA	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diferentes estruturas que compõem a ATM	20
Figura 2: Dois percursos possíveis da artéria maxilar no músculo pterigóides lateral. Na imagem A, a artéria maxilar passa lateralmente para a cabeça inferior do músculo pterigoideu lateral. Na imagem B, a artéria passa medialmente para o músculo pterigoideu lateral.	23
Figura 3: Deslocamento do disco com redução. Na imagem A, boca fechada, o disco articular, é deslocado anteriormente em relação ao côndilo. Na imagem B, boca aberta, o disco volta para a zona intermédia.	32
Figura 4: Mecanismo de ação da TB. Na imagem A, antes da inibição da libertação de acetilcolina. Na imagem B, na inibição da acetilcolina pela TB produzem paralise muscular.....	40
Figura 5: Localizações da aplicação de TB-A no músculo temporal e masséter	54
Figura 6: Técnicas de injeção da TB no músculo pterigoideu lateral. A, método intra-oral. B, método extra-oral.	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos distúrbios de origem articular DTM.	29
Tabela 2: Classificação dos distúrbios de origem muscular DTM.....	30
Tabela 3: Contraindicações da Toxina Botulínica.....	44
Tabela 4: Possíveis efeitos secundários da Toxina Botulínica.	45
Tabela 5: Principais marcas comerciais da Toxina Botulínica tipo A e B.	47

ÍNDICE DE SIGLAS

AAOP - *American Association of Orofacial Pain*

ACH - Acetilcolina

AH - Ácido hialurónico

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

ATM - Articulação temporomandibular

CAE – Canal auditivo externo

CBCT - Tomografia computadorizada por feixe cónico

DC/TMD – *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

DDCR- Deslocamento do disco com redução

DDSR- Deslocamento do disco sem redução

DTM – Disfunção temporomandibular

FDA – *Food and drug Administration*

HC – Cadeia pesada (*heavy chain*)

HS – Hialuronato de sódio

KDa – Kilodalton

LC – Cadeia leve (*light chain*)

MP - Metaloproteinase

OA - osteoartrose

PG – Ponto gatilho

RDC/TMD – *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

RM – Ressonância magnética

TAC- Tomografia axial computadorizada

TB – Toxina botulínica

TB-A – Toxina Botulínica do tipo A

TB-B – Toxina Botulínica do tipo B

TeNT – Neurotoxina do tétano

VA – Viscosuplementação articular

VAMP – Proteína de membrana associada à vesícula (*vesicle associated membrane protein*)

INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTM) englobam um conjunto heterogêneo de alterações clínicas. Abrangem diversas desordens músculo-esqueléticas e neuromusculares que afetam as articulações temporomandibulares (ATM), os músculos da mastigação, o sistema nervoso central e periférico, os dentes e os seus tecidos de suporte. Os sinais e sintomas mais comuns são crepitações, estalidos, limitações e desvios na abertura e encerramento bucal, e ainda trismus e dor orofacial aguda ou crônica. A dor pode não ser só ao nível da ATM, ela pode irradiar para outras zonas da cabeça e pescoço, membros ou outras estruturas anatómicas associadas a distância (Grossman, Januzzi, Filho, 2013; Freiwald, Schwarzbach & Wolowski, 2021).

Existe um equilíbrio funcional e dinâmico entre as estruturas da cabeça e pescoço e o sistema nervoso central e periférico; neste tipo de disfunções ocorre uma perturbação neste equilíbrio, e como dito anteriormente o principal sintoma é a dor aguda ou crônica. Os doentes que sofrem este tipo de alterações podem ainda apresentar limitações ao comer, bocejar e em alguns casos queixas de zumbido, cervicalgia, tonturas ou cefaleias, por outro lado ainda podem apresentarem alterações de humor e do sono, tudo isto desencadeia uma limitação para realizar atividades funcionais e compromete a qualidade de vida de uma forma significativa (Svensson & Kumar, 2016; Abouelhuda, Kim, Kim, & Kim, 2017).

A prevalência das DTM na população em geral varia entre 10% e 70%, segundo os estudos e os autores, sendo mais frequente em mulheres entre os 20 e 40 anos de idade. A etiologia destas disfunções é complexa e variada pois pode estar associada a diferentes causas, tais como hábitos parafuncionais, alteração das estruturas envolvidas, alterações do estado de saúde geral, traumas ou fatores psicossociais (Ataran et al., 2017).

Entre as DTM de origem articular, os deslocamentos do disco com ou sem redução, a osteoartrose e a osteoartrite são as alterações mais prevalentes nos doentes que procuram tratamento médico (Januzzi et al., 2013; Burr, Naze, Shaffer & Emerson, 2021).

É essencial um correto diagnóstico e, para qualquer tipo de tratamento, a história clínica é indispensável. Podemos encontrar a causa dos sintomas, mas o tratamento é sempre multidisciplinar, sendo que o primeiro e muitas vezes o único tratamento tem por objetivo aliviar os sintomas e devolver a qualidade de vida (Ataran et al., 2017; Racich, 2018).

Existem diferentes abordagens para controlar este tipo de disfunções. A primeira abordagem é conservadora e não invasiva, o uso de goteiras de relaxamento, a

administração de fármacos, a fisioterapia ou a terapia cognitivo-comportamental. Quando os procedimentos anteriores não funcionam, torna-se muitas vezes necessário recorrer-se a procedimentos mais invasivos como é o caso da cirurgia, reabilitação oral ou ortodontia (Grossmann, Silva & Collares, 2012; Grossmann, Januzzi & Filho, 2013).

Em alguns casos, o tratamento conservador das disfunções da articulação temporomandibular (ATM) é considerado ineficaz e existe a necessidade de recorrer a outras alternativas como é o caso da terapia injetável intra-articular ou intramuscular, estes tratamentos são destinados a reduzir a dor e a melhorar a função dos doentes com disfunções temporomandibulares. Recorre-se sempre às terapias injetáveis quando os tratamentos não invasivos de primeira linha fracassam (Machado, Bonotto & Cunali, 2013).

Dentro das terapias injetáveis na Medicina Dentária para tratamento de DTM existe a toxina botulínica (TB) como um dos procedimentos principais para tratar disfunções temporomandibulares ou cefaleias associadas, permitindo um alívio dos sintomas em pacientes em que os tratamentos convencionais não são eficazes (Azam, Machanda, Thotapalli & Kotha, 2015). A toxina botulínica, vulgarmente conhecida como “Botox”, é um dos possíveis tratamentos, sendo um procedimento minimamente invasivo que induz relaxamento muscular (Azam et al., 2015; White, Ahmed & Ondhia, 2018).

Uma outra terapia injetável consiste na administração de ácido hialurónico (AH). Vários estudos têm demonstrado que a sua aplicação no espaço articular superior e por vezes em ambos espaços articulares pode ser um tratamento eficaz nas disfunções temporomandibulares da ATM, sendo uma técnica designada de viscosuplementação. Consiste numa injeção intra-articular de hialuronato de sódio (AH) que visa eliminar ou diminuir a dor e proporcionar ganho funcional das articulações, através da melhoria qualitativa e quantitativa do líquido sinovial (Grossman et al., 2013).

Ainda hoje não há consenso entre autores e os estudos são pouco suportados para que haja uma estratégia de intervenção com este tipo de tratamentos para as disfunções temporomandibulares, sendo necessário mais estudos.

Esta monografia pretendeu efetuar uma pesquisa bibliográfica com análise de artigos e documentos de interesse científico relevante de forma a sistematizar as propriedades farmacológicas e os potenciais efeitos adversos da toxina botulínica e do ácido hialurónico, e a enquadrar a utilização destas terapias injetáveis em disfunções temporomandibulares em Medicina Dentária.

Para o estudo em causa, foram utilizadas *MeSH Words*: “*botulinum toxin*”, “*hyaluronic acid*”, “*pharmacology*” e “*temporomandibular disorders*”.

A revisão foi efetuada em artigos publicados disponíveis nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Biomed-Central, EBD, CEBD, JEBDP e B-On.

Como critérios de inclusão utilizamos: publicações em língua portuguesa, inglesa ou espanhola–selecionados com base no título e no abstract do artigo, bem como na metodologia e nas conclusões-obtidas.

Foram excluídos os artigos referentes a injetáveis que não fossem a TB ou o AH, bem como artigos sobre a utilização de TB e AH em terapêuticas fora do âmbito da Medicina Dentária.

DESENVOLVIMENTO

1. ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A articulação temporomandibular, referida por ATM, é uma estrutura anatómica, que apresenta uma interação complexa entre ossos, músculos, ligamentos e nervos que executa movimentos importantes como abertura, fecho, protração, retrusão, rotação, translação e lateralidade da direita para a esquerda ou vice-versa da mandíbula (Zagalo et al., 2010; Loayza, Alexander, Gaspar & Temistocles, 2020). Assim o aparelho estomatognático, é formado por um crânio estático que suporta a arcada dentária superior, a arcada dentária inferior que é sustentada pela mandíbula que é móvel, sendo a única articulação móvel do sistema cranio-facial. Considerada a unidade funcional multilateral da cabeça e pescoço que é responsável pela mastigação, fala e deglutição (Zagalo et al., 2010; Okeson, 2013).

Esta é formada por duas articulações (bilaterais), designada como bicôndilomeniscartrose-conjugada, a ATM estabelece o contato entre a superfície articular da mandíbula, o côndilo (cabeça da mandíbula) com a eminência ou tubérculo articular (adiante) e a fossa mandibular (posterior) do osso temporal que funcionam como uma só superfície articular, posteriormente com interposição de um disco fibrocartilaginoso, denominado disco articular, funcionando conjuntamente como uma superfície contendo líquido sinovial no interior e os seus ligamentos colaterais (Okeson, 2013).

A ATM difere das outras articulações porque as suas superfícies articulares não são cobertas por cartilagem hialina; são revestidas por tecido conjuntivo avascular, capaz de resistir à pressão e que possui uma maior capacidade de reparação face aos traumas resultantes da mastigação. Esta articulação trabalha sempre simetricamente e está suportada por quatro pares de músculos principais (masseter, temporal, pterigoideu lateral e pterigoideu medial) que criam os seus movimentos. Quando existe qualquer tipo de dor, é porque algum dos seus componentes, quer musculares, nervosos ou ósseos, perderam ou diminuíram algumas das suas funções como consequência de alterações clínicas (Quijano Blanco, 2011).

1.1 Estrutura Óssea

A ATM está localizada na porção lateral da face, situando-se para a frente e para baixo do canal auditivo externo (CAE) (Okeson, 2013). As estruturas ósseas que fazem parte deste complexo são a mandíbula e o osso temporal. O processo condilar da mandíbula e a eminência do osso temporal estão em frente da cavidade articular, formando uma parede em forma de arco. Estas superfícies articulares estão cobertas por tecido cartilaginoso fibroso para que a articulação consiga suportar as cargas sem sofrer deformação excessiva (Zagalo et al 2010; Okeson, 2013).

O osso temporal é um dos ossos mais complexos e nele podem-se distinguir quatro porções: porção escamosa, porção mastóidea, porção timpânica e rochedo. Na porção escamosa é onde se encontra a cavidade articular onde vai encaixar o côndilo da mandíbula (Zagalo et al., 2010). A superfície articular do temporal, tem duas partes, uma anterior e outra posterior, a primeira constituída pelo tubérculo articular e a segunda pela fossa mandibular ou cavidade glenóide está dividida em duas porções pela fissura de Glasser, uma zona articular anterior e uma zona não articular posterior (Manfredini & Nardini, 2010).

A mandíbula é um osso ímpar, sendo o único osso móvel da cabeça. Está formada por um corpo e duas porções laterais chamadas ramos mandibulares. O corpo apresenta o bordo superior onde estão os dentes e o bordo inferior sendo a base da mandíbula. O ramo mandibular, na face lateral dá inserção para o músculo masséter, o bordo mais saliente é o superior com uma grande incisura mandibular, adiante situa-se a apófise coronóide e atrás a apófise condilar onde na sua cabeça temos o côndilo mandibular. O côndilo apresenta uma forma elíptica para conseguir realizar movimentos de translação e rotação e está localizado junto a fossa pterigóide onde se insere o músculo pterigoideu lateral (Manfredini & Nardini, 2010; Zagalo et al., 2010).

1.2 Cápsula articular

Ao redor da articulação existe uma cápsula fibrosa ou cápsula articular, sendo fina e laxa. É o meio de união que cobre a articulação, no contorno das superfícies articulares e ligação com o disco articular, desde a cavidade glenóide e a fossa mandibular até o côndilo da mandíbula. Na inserção do disco articular divide-se num compartimento superior e outro inferior, os dois contendo líquido sinovial na porção interna da cápsula (Zagalo et al., 2010).

A cápsula é altamente vascularizada pela membrana sinovial e encontra-se reforçada por dois ligamentos, o lateral e o medial e por ligamentos acessórios, como o ligamento temporomandibular que faz com que, apesar da cápsula seja laxa, lateralmente é reforçada, ficando mais tensa para proteger de traumas e para manter-se em posição (Manfredini & Nardini, 2010; Zágalo et al., 2010).

1.3 Membrana Sinovial e Líquido Sinovial

A superfície interna da cápsula articular é protegida pela membrana sinovial, nos limites anterior e posterior para que os movimentos da cápsula articular sejam mais confortáveis, dividida em compartimento superior e inferior (Manfredini & Nardini, 2010).

A membrana sinovial é formada por uma camada íntima secretora, com células tipo A (sinovitos) para a síntese do ácido hialurônico e células B para a síntese de proteínas. A camada sub-íntima constituída por tecido conjuntivo laxo é altamente vascularizada e enervada (Okeson, 2013). No movimento de translação da articulação existe uma pressão na membrana sinovial que leva à secreção do líquido sinovial e quando a mandíbula volta à sua posição a pressão reduz-se e o líquido sinovial volta a ser reposto (Slavicek, 2002).

O líquido sinovial serve como lubrificante à articulação, ajudando a minimizar a fricção, protegendo as superfícies articulares e dissipando a energia de cargas. O volume do líquido sinovial na articulação é aproximadamente de 1 ml e a sua viscosidade diminui à medida que aumenta o movimento de cisalhamento. Outra função além da lubrificação é a nutrição das estruturas avasculares (Okeson, 2013). O líquido sinovial é uma mistura de ácido hialurônico, água e iões, pode definir-se como um composto de plasma sanguíneo, hialuronato de sódio (células tipo A) e proteínas (células tipo B) (Zagalo et al., 2010).

Uma carga muscular aumentada leva à diminuição da viscosidade do líquido sinovial. No caso de processos patológicos a quantidade de ácido hialurônico presente no líquido sinovial diminui e perde-se consideravelmente a capacidade de lubrificação (Zagalo et al., 2010).

1.4 Disco Articular

O disco articular é considerado a estrutura mais importante desta articulação (Tomas, Pomes, Berenguer & Quinto, 2006). Trata-se de uma lâmina elíptica, é fibroso, rico em fibras de colagénio e bicôncavo. Localizado no interior da cápsula articular, entre

a cavidade glenóide e o côndilo da mandíbula, dividindo a cavidade sinovial em dois compartimentos, superior e inferior.

O disco é composto por três segmentos: banda anterior, zona central e banda posterior, sendo a zona central mais fina e as outras mais espessas para prevenir movimentos do disco no movimento da translação. O normal é o disco articular avançar em harmonia com o côndilo para se poder posicionar entre a fossa mandibular, o tubérculo e o côndilo (Loayza et al.,2020; Quijano Blanco, 2011; Zagalo et al., 2010).

Devido à sua composição o disco, é considerado um tecido micro-heterogêneo com especializações regionais diferentes e vascularizado na periferia mas avascular na região central e não possui inervação exceto na zona posterior, o que permite nesta zona uma melhor adaptação contra as forças, o disco atua contra a pressão nas áreas de contato da articulação quando o côndilo se movimenta e ajuda a prevenir o desgaste das superfícies articulares (Okeson, 2013). A figura 1 apresenta as diferentes estruturas que compõem a ATM.

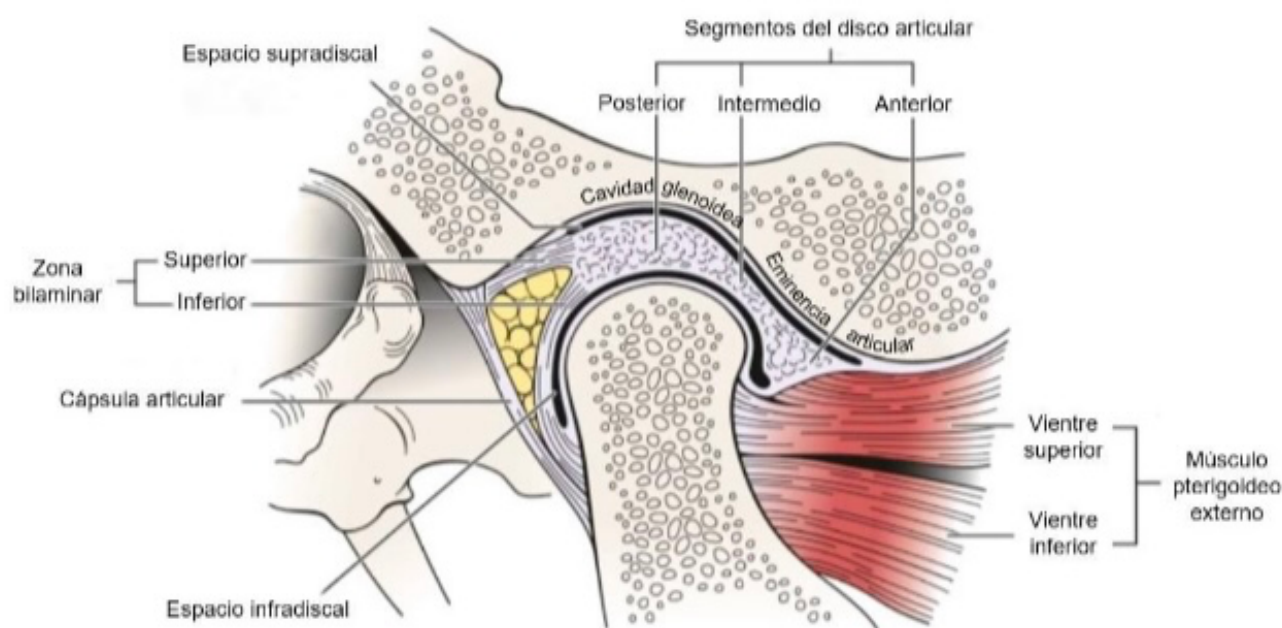


Figura 1: Estruturas que compõem a ATM (Loayza et al.,2020).

1.5 Zona retrodiscal

A zona retrodiscal encontra-se posteriormente à zona bilaminada, formada por tecido altamente vascularizado e enervado. Sendo uma estrutura hidrodinâmica controla a posição do côndilo durante os movimentos e protege a ATM de traumas por cargas no sentido posterior (Slavicek, 2002; Zágalo et al., 2010).

1.6 Ligamentos

A união de todos os elementos da articulação temporomandibular como um complexo é através dos ligamentos (Okeson, 2013). Os ligamentos são estruturas de colagénio não elásticas que reforçam a cápsula articular e limitam os movimentos da articulação e a distância entre os ossos que compõem a articulação sem provocar lesão nos tecidos. São vascularizados e enervados e portanto podem inflamar-se e apresentar sintomatologia dolorosa (Okeson, 2013; Zagalo et al., 2010).

Os ligamentos que fazem parte da ATM são o ligamento temporomandibular, o ligamento capsular e ligamentos colaterais, e os acessórios são o ligamento esfenomandibular e o ligamento estilomandibular (Okeson, 2013; Zagalo et al., 2010). O ligamento temporomandibular é o meio de fixação mais importante e está situado por fora da cápsula fibrosa, considerado um ligamento lateral, uma vez que as suas fibras são orientadas de tal forma que em cada movimento mandibular, permanece sempre num estado intermédio entre tenso e relaxado, pelo que este ligamento não restringe o movimento da ATM, dando estabilidade à articulação. O ligamento capsular é responsável por evitar movimentos excessivos e os ligamentos colaterais impedem o movimento do disco para fora do côndilo (Quijano Blanco, 2011; Okeson, 2013; Zagalo et al., 2010).

1.7 Sistema muscular

Os músculos são responsáveis pela realização dos movimentos de elevação, abaixamento, protrusão, retrusão e lateralidade. Os movimentos da mandíbula ocorrem pelo conjunto de combinações de músculos que desenvolvem a atividade muscular (Zagalo et al., 2010). Os músculos que atuam sobre a ATM são os músculos mastigadores (masseter, temporal, pterigoideu lateral e pterigoideu medial) e os músculos supra e infra hióideos (Zagalo et al., 2010). Os músculos que elevam a mandíbula são o masséter, o pterigoideu

medial, a porção anterior do temporal e a cabeça superior do pterigoideu lateral e os músculos que baixam a mandíbula são a cabeça inferior do pterigoideu lateral, o ventre anterior do digástrico e o milo-hioideu (Zagalo et al., 2010; Okeson, 2013).

O movimento de protrusão é executado pela cabeça inferior do pterigoideu lateral e os músculos elevadores, o movimento de retrusão é executado pelas fibras posteriores do temporal junto com os elevadores e o movimento de lateralidade é obtido pelos músculos elevadores em conjunto com a porção posterior do temporal e pterigoideu lateral (Zagalo et al., 2010).

O músculo temporal insere-se na parte superior da fossa temporal e as suas fibras dirigem-se até a apófise coronóide e o bordo anterior do ramo da mandíbula. É o principal músculo elevador da mandíbula e no movimento de retrusão existe a contração das suas fibras horizontais quando a mandíbula está em protrusão (Okeson, 2013; Netter, 2006).

O masséter tem duas porções uma superficial e outra profunda; insere-se no arco zigomático e malar e dirige-se até a face lateral do ângulo e do ramo ascendente da mandíbula. O seu movimento é a elevação da mandíbula mas a sua porção superficial intervém na protrusão (Okeson, 2013; Manfredini & Nardini, 2010).

O pterigoideu medial insere-se na fossa pterigoide, e na tuberosidade da maxila e em baixo na face medial do ângulo e ramo ascendente da mandíbula (Okeson, 2013; Manfredini & Nardini, 2010).

O pterigoideu lateral é um músculo com duas cabeças, superior e inferior, parte da grande asa do esferoide e da apófise pterigoide, a cabeça superior deste músculo é o único que consegue abrir a boca e fixa-se na cápsula e no disco articular (Okeson, 2013).

1.8 Inervação e vascularização

A inervação sensitiva e motora da ATM e dos músculos é assegurada pelo ramo mandibular do nervo trigémio (V par craniano) através dos nervos auriculotemporal, temporal profundo e massetérico (Okeson, 2013; Zagalo et al., 2010).

A vascularização da ATM e músculos é feita pela artéria carótida externa através de ramos da artéria temporal superficial, artéria auricular profunda, timpânica anterior, faríngea ascendente e artéria maxilar (Okeson, 2013; Zagalo et al., 2010). A figura 2 mostra os dois possíveis percursos da artéria maxilar no músculo pterigoideu lateral.

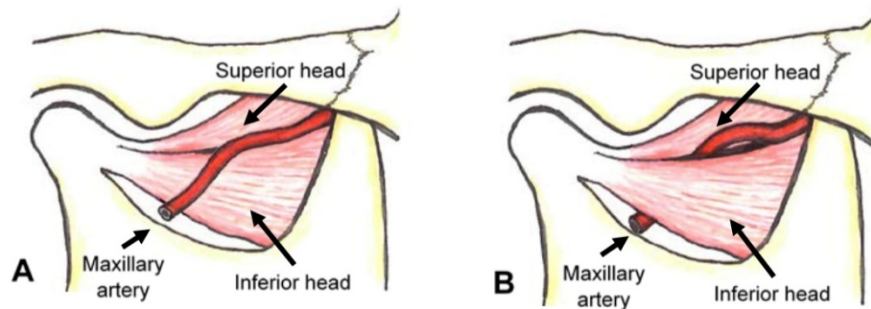


Figura 2: Percursos possíveis da artéria maxilar no músculo pterigoideu lateral. Na imagem A, a artéria maxilar passa lateralmente para a cabeça inferior do músculo pterigoideu lateral. Na imagem B, a artéria passa medialmente para o músculo pterigoideu lateral (Yoshida, 2018).

2. DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES

A disfunção temporomandibular é considerada a patologia dolorosa mais comum de causa não odontogénica. As disfunções temporomandibulares são uma entidade clínica definida como um conjunto de desordens músculo-esqueléticas (Almeida, Fonseca & Félix, 2016). É considerado um grupo heterogéneo de patologias que se manifestam na área orofacial, cabeça e pescoço ou estruturas anatómicas mais distantes como podem ser os membros. Esta disfunção da articulação sucede devido a um desequilíbrio funcional e dinâmico entre as articulações temporomandibulares junto com os músculos mastigadores, pescoço, dentes, tecidos de suporte dentário e sistema nervoso central e periférico, podendo ser um problema muscular, esquelético ou ambos (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Manfredini et al., 2011).

2.1 Epidemiologia

Existe uma alta prevalência dos sinais e sintomas das DTM em todas as faixas etárias, e as queixas tendem a ser leves e autolimitadas (Okeson et al., 2013). Os estudos epidemiológicos referem que aproximadamente existe uma prevalência das DTM de 75% na população, apresentando pelo menos um dos sinais como sons articulares ou dor à palpação articular/muscular, incluindo fatores mecânicos como o bruxismo devido à sobrecarga das articulações, provavelmente devido ao stresse e existe uma percentagem baixa de 6% de pacientes que tem necessidade de procurar tratamento por sintomas graves que afetam a sua qualidade de vida, como processos inflamatórios que podem produzir uma degeneração gradual da ATM e diminuição do líquido sinovial na articulação (Okeson et al., 2013; Jara, Hidalgo & Velásquez, 2020).

Os resultados mostram uma prevalência de dor facial e mandibular mais elevada nas mulheres entre os 20-40 anos de idade, provavelmente devido a fatores psicossociais, mas atualmente a razão não está certa, ao contrário encontramos alguns estudos que não encontram diferença entre o género, permanecendo por esclarecer (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Okeson et al., 2013).

2.2 Etiologia

A etiologia precisa das DTM ainda não está totalmente esclarecida, sendo um tema controverso. As DTM apresentam uma etiologia multifatorial (Osiewicz, Lobezzo, Loster, Loster & Manfredini, 2018; Almeida, Fonseca & Félix, 2016). Na realidade, múltiplos fatores contribuem sendo uma evolução complexa. Vários estudos identificaram fatores locais e sistêmicos como sendo de risco para a doença e fatores classificados como precipitantes, predisponentes ou perpetuantes (Osiewicz et al., 2017).

Etiologicamente existe uma interação entre fatores presentes em simultâneo como neuromusculares, fisiológicos, mecânicos, oclusais, anatômicos e psicológicos, sendo desconhecido qual destes é o predominante. Vários determinantes podem influenciar e gerar perturbações crônicas e ter efeitos marcantes na vida quotidiana, numa sequência específica diferente em cada paciente, variando de indivíduo para indivíduo. Os fatores psicológicos podem gerar stress e distúrbios do sono e afetar aos sintomas das DTM (Villa, Raoul, Machuron, Ferri & Nicot, 2019; Okeson et al., 2013).

Vários graus e tipos de dor nas ATM podem ter origem na própria articulação ou podem ser secundários a músculos mastigadores hiperativos. Podem estar associados a hábitos parafuncionais voluntários como a onicofagia ou involuntários como o bruxismo (Villa et al., 2019; Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

Devido à etiologia ser multifatorial, é essencial a história clínica tendo em conta os fatores predisponentes que podem aumentar o risco de gerar este tipo de disfunções. Podem ocorrer raramente de forma isolada e em certas ocasiões de forma transitória e ser agravadas com hábitos parafuncionais, sendo de grande importância um diagnóstico inicial diferencial nas DTM, antes de se iniciar um tratamento e se conhecer a principal causa (Osiewicz et al., 2017; Okeson et al., 2013).

2.3 Diagnóstico

O médico dentista deve elaborar uma história clínica e nunca esquecer do principal motivo da consulta, deve recolher informação detalhada tendo em conta os fatores comportamentais do paciente e assim seguidamente realizar uma avaliação clínica para um correto diagnóstico, apesar de que não se conhece um método de diagnóstico preciso (Okeson, 2013; Dawson, 2007). No caso de existirem dúvidas num diagnóstico das DTM, pode-se proceder à utilização dos meios complementares de

diagnóstico para obter uma ajuda na orientação de um diagnóstico diferencial (Manfredini, Landi, Fantoni, Segú & Bosco, 2005).

Os meios auxiliares de diagnóstico usados incluem as radiografias dentárias para descartar situações de dor proveniente dos dentes; a ortopantomografia mostra uma visão geral dos dentes, da maxila e mandibular conseguindo ver os côndilos e as articulações, e serve para detetar alterações ósseas grosseiras na ATM. O método mais fiel para observar as estruturas ósseas da ATM é a tomografia computadorizada (TAC) e a tomografia computadorizada por feixe cónico (CBCT) mas sem interesse para o disco articular devido ao ser fibrocartilaginoso e portanto, não se consegue apreciar o suficiente (Scarfe & Farman, 2008; Hintze, Wiese & Wenzel, 2007; Suomalainen, Pakbaznejad Esmaeili, & Robinson, 2015). Para observar o disco ou o menisco articular, que é a primeira estrutura a avaliar nas DTM, o exame de eleição é a ressonância magnética (RM) onde se consegue ver a posição do disco em relação aos côndilos de boca aberta e fechada, a presença de deslocamento do disco é sinal de disfunção temporomandibular, e o paciente que apresenta deslocamento do disco poderia ser assintomático. Estes exames não devem ditar um diagnóstico definitivo, nem estratégias de tratamento, sendo que nem sempre existe uma associação direta entre os resultados e os sintomas e sinais, concluindo que cada caso varia de indivíduo para indivíduo, no entanto em alguns casos pode ser útil (Tomas et al., 2006; Murphy, Macbarb, Wong & Athanasiou, 2013; Gauer & Semidey, 2015).

Na área da dor orofacial e DTM é um desafio conseguir um diagnóstico correto através da identificação dos sinais e sintomas devido a que existem diferentes subgrupos dentro das DTM, por isso é essencial possuir os conhecimentos necessários para fazer um diagnóstico diferencial (Zakrzewska, 2013). O sinal mais importante das DTM é a dor crónica, uma dor orofacial crónica é a principal razão dos pacientes para procurar tratamento e os sintomas mais comuns são dor na mandíbula, dor nos dentes, dor irradiante no ouvido, tonturas, cefaleia, cervicalgia, vertigens ou ardor bucal entre outros.

Quando a DTM é crónica podem existir alterações do sono afetando negativamente a produtividade na vida quotidiana do paciente. Muitas condições de dor orofacial têm apresentações sobrepostas, e a incerteza diagnóstica é frequentemente encontrada na prática clínica (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Zakrzewska, 2013; Okeson, 2013).

Outro fator que temos de ter em conta é a hiperatividade nos músculos, quando ela existe o doente não tem porque desenvolver uma DTM, pois podem prover de vários fatores relacionados com processos inflamatórios. A hiperatividade muscular proveniente das DTM, também pode ou não manifestar-se, depende da tolerância fisiológica individual á dor de cada doente. Os pacientes que apresentam este tipo de disfunções normalmente sofrem também segundo Manfredini, (2005) de fibromialgia.

No procedimento da avaliação clínica do paciente, deve efetuar-se palpação muscular e da ATM e podem ser detetados sinais como limitações na amplitude do movimento da mandíbula, desvios na trajetória de abertura e fecho mandibular, ruídos articulares como estalidos ou crepitações, hipertrofia dos músculos mastigadores sendo o músculo masséter o comumente afetado, alterações oclusais, a presença de facetas de desgaste nos dentes, abfrações dentárias e desvios da linha média em máxima intercuspidação ou em abertura bucal (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Okeson, 2013; Scrivani, Keith & Kaban, 2008).

Na presença de dor e estalidos na ATM, estes aparecem devido a um desajuste interno no posicionamento do disco articular na ATM, na relação côndilo-disco que desloca o côndilo da mandíbula para cima, durante a mastigação ou abertura da boca (Tecco, Festa, Salini, Epifania & Attilio, 2004).

Para o desenvolvimento de um diagnóstico de gestão da dor devemos pensar em fazê-lo de acordo com o eixo físico e o modelo biopsicossocial pois o reconhecimento de comorbilidades psicológicas como depressão ou ansiedade pode estar relacionada com a dor na ATM (Shephard, Macgregor & Zakrzewska, 2014; Schiffman et al., 2014; Manfredini, Winocur, Ahlberg, Guarda-Nardini, & Lobbezoo, 2010).

2.4 Classificação das DTM

Para classificar um tipo de disfunção mandibular é necessário ter em conta vários determinantes, compreender os mecanismos etiopatogénicos complexos, fazer um diagnóstico diferencial de outras patologias e executar uma abordagem multidisciplinar (Okeson, 2013).

Foram criados sistemas de classificação das DTM, para melhorar a obtenção de um diagnóstico a partir das informações recolhidas. Os sistemas de classificação atuais de DTM são baseados num conhecimento empírico de patologias, um exame clínico que não está o

suficientemente estruturado e suposições sobre os sintomas e sinais. O diagnóstico das DTM carece de uniformidade, tanto nos métodos de avaliação como no sistema de classificação, existe uma baixa uniformidade taxonômica. Há décadas que os grupos de estudo na área de dor orofacial se esforçam para propor uma classificação das DTM, com um consenso universal para contribuir a uma prática clínica mais eficiente e saber interpretar os resultados para um diagnóstico correto (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Okeson, 2013; Klasser, Manfredini, Goulet, & De Laat, 2018).

Ao longo dos anos, foram aparecendo várias classificações para as DTM, todas elas apresentando limitações que dificultavam o diagnóstico. No ano 2014, após um processo multicêntrico de validação nos Estados Unidos, foi publicada uma classificação designada como *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (DC-TMD), o objetivo era permitir uma classificação mais fiável e universal que limitasse a falta de consenso existente. Esta classificação é proveniente de duas classificações anteriores: a *American Association of Orofacial Pain* (AAOP) e RDC/TMD – *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* que contemplam o modelo biopsicossocial para classificar as patologias (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Schiffman et al., 2014).

A AAOP divide as DTM em dois grandes grupos, as DTM com envolvimento muscular e as DTM com envolvimento articular, com suas respectivas subdivisões. O RDC-TMD tem a vantagem de ter duplo eixo, sendo o eixo I referente a fatores físicos e o eixo II, a fatores psicossociais. O RDC-TMD tem sido o mais utilizado, mas continuava a apresentar limitações, e após vários estudos, apareceu esta versão atualizada do RDC-TMD (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Schiffman et al., 2014). Atualmente, esta classificação é considerada a classificação mais validada devido a possuir um sistema de taxonomia expandida, que inclui um modelo de avaliação da componente física (muscular e articular) e psicossocial, Eixo I e II. O eixo I com a vertente física dos sinais e sintomas, baseada em critérios que são a localização da dor nos últimos 30 dias, relação incisal, padrão e movimentos de abertura, ruídos articulares em abertura e encerramento e dor à palpação nos músculos e na ATM. O eixo II sobre o fundamento psicossocial da dor, realizado através de questionários de auto- conhecimento para valorizar a intensidade da dor e o grau de incapacidade (grau de 0 a 4), o nível de depressão e ansiedade e limitações da função mandibular. O eixo I é apresentado na tabela 1 e 2 (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Schiffman et al., 2014).

Tabela 1: Classificação dos distúrbios de origem articular DTM (Retirado de Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

DISTÚRBIOS ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR
1) Dor Articular (CID-10 M26.62; CID-9 524.62)
a) Artralgia
b) Artrite
2) Distúrbios Articulares
A) Distúrbios do Complexo Cêndilo-Disco (CID-10 M26.62; CID-9 524.63)
i. Deslocamento do Disco COM Redução
ii. Deslocamento do Disco COM Redução E bloqueios intermitentes
iii. Deslocamento do Disco SEM Redução e COM Limitação de Abertura
iiii. Deslocamento do Disco SEM Redução e SEM Limitação de Abertura
B) Outras Hipomobilidades articulares (CID-10 M26.61, CID-9 524.61)
i. Adesão/Aderência
ii. Anquilose
a) Fibrosa
b) Óssea
C) Hiper mobilidade articular (a) Deslocamento fechado (CID-10 S03.0XXA, CID-9 830.0); b) Deslocamento recorrente (CID-10 M26.69, CID-9 524.69); c) Laxidez ligamentar (CID-10 M24.20, CID-9 728.4)
i. Subluxação (CID-10 S03.0XXA, CID-9 830.0)
ii. Luxação (CID-10 S03.0XXA, CID-9 830.0)
a) Deslocamento fechado (CID-10 S03.0XXA, CID-9 830.0)
b) Deslocamento recorrente (CID-10 M26.69, CID-9 524.69)
c) Laxidez ligamentar (CID-10 M24.20, CID-9 728.4)
3) Patologia Articular
A) Doença articular degenerativa (CID-M19.91, CID-9 715.18 localizada / primária)
i. Osteoartrose
ii. Osteoartrite
B) Artrite sistêmica (Artrite reumatóide : CID-10 M06.9 , CID-9 714.0)
C) Condilose (CID-10 M26.69, CID-9 542.69)
D) Osteocondrite dissecante (CID-10 M93.20, CID-9 732.7)
E) Osteonecrose (CID-10 M87.08, CID-9 733.45)
F) Neoplasia (benigna: CID-10 D16.5, CID-9 213.1 – maligna: CID-10 C41.1, CID-9 170.1)
G) Condromatose sinovial (CID-10 D48.0, CID-9 238.0)
4) Fratura
A) Fratura fechada do processo condilar (CID-10 S02.61XA, CID-9 802.21)
B) Fratura fechada do processo subcondilar (CID-10 S02.62XA, CID-9 802.22)
C) Fratura aberta do processo condilar (CID-10 S02.61XB, CID-9 802.31)
D) Fratura aberta do processo subcondilar (CID-10 S02.62XB, CID-9 802.32)
5) Distúrbios congênitos ou de desenvolvimento
A) Aplasia (CID-10 Q67.4, CID-9 754.0)
B) Hipoplasia (CID-10 M67.28, CID-9 526.89)
C) Hiperplasia (CID-10 M67.28, CID-9 526.89)

Tabela 2: Classificação dos distúrbios de origem muscular DTM (Retirado de Almeida, Fonseca & Félix.,2016).

DISTÚRBIOS MUSCULARES
1) Dor muscular limitada a região orofacial
A) Mialgia (CID-10 M79.1, CID-9 729.1)
i) Mialgia localizada
ii) Dor miofascial
iii) Dor miofascial com dor referida
B) Tendinite (CID-10 M67.90, CID-9 727.9)
C) Miosite
i) Não Infecciosa (CID-10 M60.9, CID-9 729.1)
ii) Infecciosa (CID-10 M60.009, CID-9 727.0)
D) Espasmo (CID-10 M62.838, CID-9 728.85)
2) Contratura
A) Muscular (CID-10 M62.40, CID-9 728.85)
B) Tendinosa (CID-9 727.81)
3) Hipertrofia (CID-10 M62.9, CID-9 728.9)
4) Neoplasia
A) Mandibular
i) Maligna (CID-10 C41.1, CID-9 170.1)
ii) Benigna (CID-10 D16.5, CID-9 213.1)
B) Tecidos moles de face, cabeça e pescoço
i) Maligna (CID-10 C49.0, CID-9 171.0)
ii) Benigna (CID-10 D21.0, CID-9 215.0)
5) Distúrbios de Movimento
A) Discinesia Orofacial
i) Movimentos anormais involuntários (CID-10 R25.1 <tremor não especificado>, R25.2 <caimbra ou espasmo>, R25.3 <fasciculação>, CID-9 781.0)
ii) Ataxia, não especificada (CID-10 R27.0, CID-9 781.3); Incoordenação Muscular (CID-10 R27.9, CID-9 781.3)
iii) Subaguda, devido a drogas; Discinesia oral tardia (CID-10 G24.1, CID-9 333.85)
B) Distonia Oromandibular
i. Aguda, devido a drogas (CID-10 G24.02, CID-9 333.72)
ii. Deformante, familiar, idiopática, de torção (CID-10 G24.1, CID-9 333.6)
6) Mialgia mastigatória atribuída a perturbações centrais ou sistémicas
A) Fibromialgia (CID-10 M79.7, CID-9 729.1)
B) Mialgia mediada centralmente (CID-10 M79.1, CID-9 729.1)
CEFALEIAS
1) Cefaleia atribuída à DTM (CID-10 G44-89, CID-9 339.89, CID-10 R51 ou CID-9 784.0)
ESTRUTURAS ASSOCIADAS
1) Hiperplasia do processo coronóide (CID-10 M27, CID-9 526-89)

O DC/TMD, é um meio auxiliar prático para DTM com vários graus de complexidade que facilita a comunicação entre os profissionais, mas não considera quadros clínicos menos frequentes devido à falta de critérios standardizados para categorizar os subtipos (Schiffman & Ohrbach, 2016).

2.4.1 Distúrbios articulares do complexo côndilo-disco: deslocamento do disco

Dentro das DTM de origem articular, o deslocamento do disco com redução (DDCR) é um dos distúrbios do complexo côndilo-disco mais frequentes da articulação temporomandibular (Poluha et al., 2019; De Leeuw, 2008). Os fatores relacionados com a etiologia, progressão e tratamento desta condição continuam a ser um tema de discussão. Apesar da causa ainda não estar estabelecida completamente, possivelmente pode ser devido ao estiramento dos ligamentos côndilo-discais e de origem traumática, possíveis alterações na lubrificação ou devido a osteoartrite entre outras patologias (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Poluha et al., 2019).

O disco pode ser deslocado em qualquer direção, anterior posterior e lateral, os deslocamentos posterior e laterais é raro aparecer, enquanto que o deslocamento anterior parece ser o mais comum. O tipo de luxação mais comum é bilateral afetando aos dois côndilos da mandíbula (Poluha et al., 2019). O deslocamento do disco causa uma fricção entre as superfícies articulares. Os sinais e sintomas normalmente são de dor em casos agudos, limitação do movimento mandibular e sons articulares durante movimentos de abertura e fecho (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Okeson, 2007).

A luxação do disco com redução, caracteriza-se por um ressalto e um desvio durante o movimento de abertura e fecho. Clinicamente está relacionado com sons articulares que pode resultar como um clic ou estalido (Huddleston, Lobbezoo, Onland-Moret, & Naeije, 2007). A figura 3 mostra o deslocamento do disco com redução da ATM.

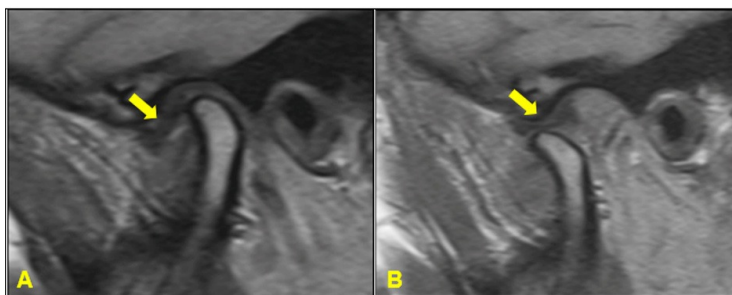


Figura 3: Deslocamento do disco com redução. Na imagem A, boca fechada, o disco articular, é deslocado anteriormente em relação ao côndilo. Na imagem B, boca aberta, o disco volta para a zona intermédia (Poluha et al., 2019).

Existem casos de luxação da ATM em que o paciente não consegue fechar a boca sem uma ajuda especializada e exige uma manipulação dolorosa com um movimento de tração anterior com abaixamento da mandíbula, de forma a recolocar o disco. Isto acontece quando o disco é incapaz de voltar a sua posição anatómica espontaneamente, no deslocamento do disco sem redução (DDSR). Num estado agudo da luxação do disco sem redução existe uma deflexão durante o movimento de abertura e encerramento para o lado afetado, ao contrário quando é crónico a dor pode ser reduzida ou ausente e a deflexão menor (Okeson, 1998; Okeson, 2007).

2.4.2 Dor muscular limitada á área orofacial: Dor miofascial

Dentro das DTM de origem muscular, a dor miofascial é a disfunção mais comum, é uma condição regional definida como uma dor miogénica dos músculos do sistema mastigatório, que irradia para outras zonas fora dos limites do músculo, caracterizada pela presença de zonas hipersensíveis chamadas pontos de gatilho (PG) (Okeson, 2013; Manfredini et al., 2011).

A dor miofascial envolve dor muscular crónica e rigidez persistente quando um músculo foi submetido a uma tensão prolongada, ocasionando perda de amplitude no movimento dos músculos afetados. Estes PG clinicamente produzem um sinal e dão uma resposta de contração local, definem-se como bandas locais hipersensíveis. Na identificação do exame físico dos PG aparece dor local no momento da palpação. Os PG são iniciados, por exemplo, por tensão muscular, que leva à libertação de acetilcolina excessiva na junção neuromuscular (Ho & Tan, 2007; Alvarez-pinzon et al., 2018).

Os pontos gatilho podem causar dor que se apresenta como dor no pescoço e cefaleias, a cefaleia do tipo tensional está frequentemente associada. Os fatores etiológicos podem incluir stresse, fadiga ou espasmo dos músculos mastigadores. Os sintomas incluem bruxismo e frequentemente anomalias na mobilidade da mandíbula (Okeson, 2013; Alvarez-pinzon et al., 2018).

2.5 Tratamento

Quando as capacidades do sistema mastigatório e neuromuscular ficam sobrecarregadas ocorre a disfunção, o que obriga a optar por um tratamento (Alvarez-pinzon et al., 2018). No tratamento das disfunções temporomandibulares não existe um tratamento específico para a gestão de sintomas, mas existe uma variedade de estratégias utilizadas de acordo com a gravidade do problema. As DTM são consideradas um dos principais motivos de procura de tratamento de origem não dental. A osteoartrose, osteoartrite e o deslocamento do disco são as DTM mais frequentes nos pacientes que procuram um tratamento, visto afetarem a sua qualidade de vida (Almeida, Fonseca & Félix, 2016; Manfredini, 2010).

O tratamento das DTM envolve uma abordagem multidisciplinar, onde intervém uma equipa de diferentes especialidades médicas que trabalham em conjunto no controlo destas disfunções. A gestão da DTM deve ser individualizada caso a caso, identificar o problema, perceber a etiologia da disfunção junto com um diagnóstico inequívoco antes de tratar este tipo de patologia. O principal objetivo de qualquer tipo de tratamento é a redução ou eliminação da dor e restauração da função do aparelho mastigatório (Manfredini, 2010; Villa et al., 2019).

As disfunções temporomandibulares são um conjunto de patologias que estão associadas a fatores psicológicos como o stresse e alguns desequilíbrios emocionais. Existem várias opções de tratamento para lidar com este tipo de disfunções, desde as mais conservadoras até às menos conservadoras, em diagnósticos mais severos que implicam a realização de uma cirurgia. Dentro das terapias cirúrgicas, há cirurgia minimamente invasiva ou cirurgia aberta. O tratamento conservador é geralmente eficaz conjuntamente com o relaxamento muscular e mudanças no estilo de vida (Alvarez-pinzon et al., 2018; Castaño-Joaqui, Muñoz-Guerra, Campo, Martínez-Bernardini & Cano, 2017).

Para tratar uma disfunção temporomandibular existe como primeira opção as terapias conservadoras e não invasivas, dado que a sintomatologia é normalmente reduzida,

sendo tratamentos reversíveis. Entre elas encontram-se os medicamentos orais como analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, entre outros. Inclui-se também o recurso a fisioterapia, agulhamento em pontos gatilho, as goteiras oclusais, terapia cognitiva-comportamental ou autocuidado e exercícios mandibulares, sendo as terapias conservadoras o tratamento de primeira escolha (Schwartz & Freund, 2002; Alvarez-pinzon et al., 2018; Manfredini, 2010).

Nas intervenções terapêuticas conservadoras e reversíveis são de grande importância a terapia oclusal com a utilização de goteiras: é uma opção utilizada com frequência no tratamento das DTM. Este tipo de terapias com goteiras de estabilização, de reposicionamento anterior e mio-relaxantes, têm a possibilidade de alcançar uma diminuição da função neuromuscular através da eliminação de interferências oclusais, aumentando a dimensão vertical, causando um estabelecimento de relações oclusais estáveis com contactos dentários uniformes em toda a arcada, que consegue diminuir a sobrecarga articular e proteger os dentes de desgastes e ter efeito placebo no paciente (Michelotti, Iodice, Vollaro, Steenks & Farella, 2012; Manfredini, 2010).

Os medicamentos orais mais frequentemente utilizados nas DTM são os analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), corticosteróides, relaxantes musculares e antidepressivos, usados durante um curto período de tempo equivalente a 10-15 dias, numa fase inicial aguda do tratamento acompanhado de fisioterapia (Almeida, Fonseca & Félix, 2016). Aproximadamente 80% dos pacientes podem ter bons resultados com este tipo de terapias conservadoras, mas quando os sintomas são de tipo dor crónica, estas terapias já não são eficazes, sendo necessário recorrer a tratamentos mais complexos, como as terapias minimamente invasivas, acompanhadas de exercícios e técnicas de relaxamento.

As abordagens minimamente invasivas incluem terapias injetáveis, como a aplicação intra-muscular da toxina botulínica e infiltrações intra-articulares de ácido hialurónico, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteróides entre outros (Brin, 2009; Grossmann et al., 2012; Guarda Nardini et al., 2008).

O envolvimento permanente dos músculos na articulação temporomandibular e, consequentemente, da DTM, justifica o uso de terapias relaxantes musculares, tais como a toxina botulínica. A injeção de toxina botulínica tipo A como tratamento nos transtornos musculares da articulação, ajuda a aliviar a dor associada as DTM, e pode ser uma opção nos pacientes que não respondem aos tratamentos conservadores (Villa et al., 2019; Sipahi Calis, Colakoglu & Gunbay, 2019).

As infiltrações intra-articulares de ácido hialurónico consistem num procedimento chamado de viscosuplementação, corresponde á injeção de um sal sódico de ácido hialurónico conhecido como hialuronato de sódio, colocada no espaço articular superior e algumas vezes superior e inferior, ajuda a eliminar ou diminuir a dor junto com a recuperação de ácido hialurónico endógeno (Fonseca et al., 2018; Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

Outros procedimentos considerados minimamente invasivos incluem a técnica da artrocentese. São procedimentos que requerem a entrada de um dispositivo na articulação, usados para as perturbações internas da ATM em que estão incluídas o deslocamento do disco com e sem redução existindo um bloqueio em casos em que não funciona a terapia conservadora com goteira, traumatismos com dor crónica, perturbações inflamatórias como a sinovite e capsulite, e patologias degenerativas como a osteoartrose da ATM (Grossmann et al., 2012; Guarda-Nardini et al., 2008; Jara et al., 2020).

A artrocentese é um procedimento que implica a inserção de pequenas agulhas na articulação para irrigar líquido, consiste numa lavagem intra-articular no compartimento superior, inferior ou ambos, com uma solução de Ringer com lactato, para tratar o processo inflamatório e melhorar a mobilidade do disco eliminando SBST tóxicas e mediadores inflamatórios. Este tipo de procedimento pode ser combinado com corticóides, solução viscoelástica de ácido hialurónico ou plasma rico em fatores de crescimento (PRGF), sendo este último um tipo de terapia de células reparadoras em áreas de dano tecidual, existindo poucos estudos sobre este tipo de tratamentos sobre PRGF e ainda pouco seguros. Por outro lado, na combinação da artrocentese com a injeção de AH, existem bons resultados, com melhoria na abertura da boca e redução da dor articular e sons articulares (Chang, Wang, Yang, Hsu, & Hsu, 2018; Bergstrand, Ingstad, Moystad & Bjørnland, 2019; Zotti, Albanese, Rodella & Nocini, 2019; Guarda-Nardini, Cadorin, Frizziero, Masiero, & Manfredini, 2017).

Os procedimentos invasivos são o tratamento cirúrgico como a artroscopia, unicamente devem ser realizados se as terapias mais conservadoras falharam e a dor continuasse a persistir, em casos necessários de transtornos articulares específicos, devido a incluírem uma remodelação da superfície articular, sendo uma opção irreversível e implicar riscos devido à complexidade das técnicas. Os procedimentos mais invasivos são os casos de cirurgia aberta como a artrotomia (Grossmann et al., 2012; Chang et al., 2018).

3. TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica (TB) é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*., anaeróbica, é uma bactéria gram-positiva e formadora de esporos. Esta toxina impede a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que causa uma paralisia muscular transitória. É considerada uma das toxinas biológicas mais letais. No entanto, em doses baixas, é utilizada para uma variedade de fins terapêuticos e cosméticos (Yoshida, 2018; Samizadeh & De Boulle, 2018).

A injeção de toxina botulínica é considerada um procedimento não cirúrgico. A TB começou a ser usada há muitos anos, depois de muitas pesquisas sobre este fármaco no tratamento de pacientes com dor crónica. Ganhou interesse como opção de tratamento para tratamentos de distúrbios do movimento, aumento do tônus muscular, dor miofascial e cefaleias (Pinzon et al., 2018).

A toxina botulínica apresenta propriedades farmacológicas que fazem com que seja um fármaco único, muito potente e neuroespecífico. Tem uma difusão limitada no local de injeção e ação reversível com o tempo. Além destas características, uma vez que a toxina atingiu o interior dos neurónios, a sua atividade não pode ser revertida por nenhum antídoto, a sua ação é autolimitada no tempo. Este fármaco é considerado especial porque é o único que exerce a sua atividade farmacológica nos neurónios, modificando unicamente uma proteína alvo dentro do citosol (Pirazzini, Rosseto, Eleopra & Montecucco, 2017).

A injeção da TB produz uma paralisia flácida seguida da recuperação da função, podendo ser usada mais vezes, sem perda da função na junção neuromuscular. O seu efeito é notório passado dois a três dias e o seu efeito transitório, ao fim de três a seis meses as terminações nervosas recuperam a sua função, sendo um fármaco seguro, eficaz e com poucos efeitos adversos (Pirazzini et al., 2017).

Existem vários produtos comerciais disponíveis de TB; variam em termos de propriedades químicas, atividades biológicas e peso molecular, pelo que não são permutáveis. Para uma prática clínica segura e para alcançar os melhores resultados, os clínicos devem compreender as questões clínicas de potência e questões de segurança (Samizadeh & De Boulle, 2018).

3.1 Perspetiva histórica

Esta toxina foi usada como arma biológica letal durante a Segunda Guerra Mundial, sendo uma das toxinas mais potentes presentes e com alta toxicidade (Barbosa & Barbosa, 2017). A primeira referência à TB atribui-se a um médico alemão, Justinus Kerner. Como consequência de uma intoxicação de salsichas, morreram diversas pessoas e Kerner correlacionou esta intoxicação com efeitos do botulismo (Pirazzini et al., 2017).

O botulismo é uma doença neuromuscular grave causada por intoxicação da toxina botulínica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. A bactéria consegue entrar no corpo através de diferentes vias, como feridas anaeróbias, o intestino ou trato respiratório. Esta paralisia e disautonomia diagnostica-se com um sinal evidente que é a nível dos músculos oculares, seguidamente aos músculos da face até atingir os músculos respiratórios, provocando uma insuficiência respiratória (Pirazzini et al., 2017).

A toxina botulínica foi considerada letal durante muitos anos até que no ano 1822, Justinus Werner foi o primeiro a propor o uso de esta toxina para fins terapêuticos, descreveu os sintomas clínicos e musculares desta toxina e finalmente as suas utilidades terapêuticas, usando doses baixas para tratamentos de hiperatividade muscular e propôs o seu possível uso em medicina (Dall’Antonia, Netto, Sanches, & Guimarães, 2013; Barbosa & Barbosa, 2017).

Em 1895, o microbiologista Emile Van Ermengen, através de uma investigação sobre a doença do botulismo, isolou com sucesso, dos alimentos contaminados, o microrganismo que causa botulismo, a bactéria a que chamou “*Bacillus botulinus*”. Foi concretizado mais tarde o nome desta bactéria como *Clostridium botulinum* (Barbosa & Barbosa, 2017).

Com o crescimento das indústrias de conservas de comida, no século XX, aumentou o risco de intoxicação, e o cientista Karl Friedrich Meyer descobriu que através do calor se conseguia inativar esta neurotoxina causante do botulismo. Atualmente, é relativamente raro ter a doença do botulismo pelo controlo que existe de alimentos que evitam o crescimento destas bactérias anaeróbias (Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, & Helyes, 2019; França et al., 2017).

Foram isolados diferentes serotipos de TB, até que foi descoberto que o serotipo A inibia a libertação de acetilcolina das junções neuromusculares nos músculos esqueléticos. Só no ano 1977, o oftalmologista Alan Scott usou pela primeira vez numa perspectiva terapêutica para corrigir o estrabismo (Matak et al., 2019; Tinastepe, Kuşuk & Oral, 2015).

A primeira aprovação terapêutica da toxina botulínica foi em 1989 pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. Embora tenha sido descoberta como um veneno alimentar, usada como arma biológica e conhecida por ser uma toxina potente, após vários estudos de caso, foi determinada a quantidade exata de toxina necessária para tratar os espasmos hemifaciais, blefaroespasma e estrabismo e revelou ser um fármaco versátil e eficaz em diversos campos da Medicina (Barbosa & Barbosa, 2017; Jankovic, 2017).

Depois desta descoberta, tem sido utilizada durante muitos anos para tratar casos de hiperatividade muscular em desordens musculares na área da cabeça e pescoço. Mais tarde a toxina foi utilizada para tratamento de movimentos involuntários e como tratamento preventivo para as cefaleias. Permite a redução da dor em casos de distonia cervical, dor neuropática, dor lombar, espasticidade e dor miofascial. (Luvisetto, Gazerani, Cianchetti & Pavone, 2015).

Atualmente, as aplicações da toxina botulínica estão em expansão em Medicina Dentária na área da estética e dor orofacial. Tornou-se conhecida na área de estética no tratamento de rugas e envelhecimento da pele. Aplicada na dor orofacial para o controlo do bruxismo, como aplicação de injeções no músculo masseter para o tratamento de disfunções temporomandibulares (Majid, 2010; Yoshida, 2018).

3.2 Estrutura e tipos de Toxina Botulínica

As neurotoxinas botulínicas são produzidas como complexos multimoleculares por bactérias de tipo anaeróbias do género *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati*, e *Clostridium argentinensis*) (Luvisetto et al., 2015).

O serotipo da toxina deriva de um complexo proteico, polipéptido de cadeia única com um peso molecular de 150 kilodaltons (kDa). Esta cadeia junto com outras duas proteínas não tóxicas formam um complexo macromolecular de 300 a 900 kDa. O polipéptido é clivado em duas cadeias, uma pesada (Hc) de 100 kDa e outra leve (Le) de 50 kDa, com atividade catalítica. A cadeia pesada é responsável pela internalização da TB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. A cadeia pesada e a leve estão unidas através de uma ligação de dissulfeto não covalente, que é quebrada após ativação para atingir o potencial biológico. A cadeia leve cliva proteínas SNARE pré-sinápticas que estão envolvidas na exocitose das vesículas nos terminais nervosos, a sua ação é inibir a libertação de neurotransmissores (Tinastepe, et al., 2015; Lovati & Giani, 2017).

A toxina botulínica tem sete serótipos antigenicamente distintos, numerados alfabeticamente de A a G. Os diferentes serotipos apresentam diferentes sequências de aminoácidos e propriedades imunológicas, mas todos exibem uma estrutura molecular semelhante. Todos estes tipos conseguem inibir a liberação de acetilcolina das terminações nervosas, mas as características de cada um deles variam substancialmente (Colhado, Boeing, & Ortega, 2009; Pirazzini et al., 2017). Entre as toxinas biológicas mais potentes, a toxina botulínica tipo A está incluída juntamente com os serótipos B, E, F, sendo o organismo suscetível à ação de cinco dos sete serotipos produzidos (Flynn, 2010; Matak et al., 2019).

Sabe-se que o tipo A e B causam botulismo e possivelmente os tipos E e F terão efeitos nocivos. Atualmente foi proposto o serotipo H mas ainda não foi aprovado (Dall'Antonia et al 2013; Luvisetto et al., 2015). Com a utilização de técnicas através de análises moleculares, foram descobertos mais subtipos, caracterizados por sequências de aminoácidos diferentes. O estudo das neurotoxina botulínicas está progredindo com o tempo e estão a ser descobertas novas aplicações. Os dados que temos sobre as novas neurotoxinas são limitados mas indicam que apesar de pequenas diferenças entre sequências de aminoácidos podem alterar a toxicidade. Mais concretamente sobre a toxina botulínica do tipo A, não temos informações suficientes sobre a farmacocinética nas doses utilizadas, devido a que mesmo em concentrações relativamente altas são quantidades muito baixas de proteína (Pirazzini et al., 2017; Jancovic, 2017).

A toxina botulínica do tipo A é uma toxina muito potente, e junto com o tipo B são as únicas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e comercializadas para ser utilizadas na prática clínica para tratar diferentes condições de dor como a espasticidade muscular, distonia, cefaleias ou dores miofasciais (Colhado et al., 2009; Azam et al., 2015; Pirazzini et al., 2017).

3.3 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da TB no organismo humano, causa uma paralisia muscular no sítio da injeção devido a uma desnervação muscular química ao nível da junção neuromuscular (Alvarez-pinzon et al., 2018; Carruthers et al., 2013). Exerce um mecanismo de ação paralítico, ligando-se rápida e fortemente a terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos. Seguidamente é internalizada e, por fim, inibe a exocitose de acetilcolina,

diminuindo a frequência da liberação de acetilcolina (Yoshida, 2018; Carruthers et al., 2013). A TB entra nos terminais nervosos colinérgicos onde cliva uma ou duas das três proteínas centrais do aparelho de neuroexocitose, de onde resulta uma inibição temporária e reversível da liberação de neurotransmissores. A figura 4 apresenta o mecanismo de ação da toxina botulínica.

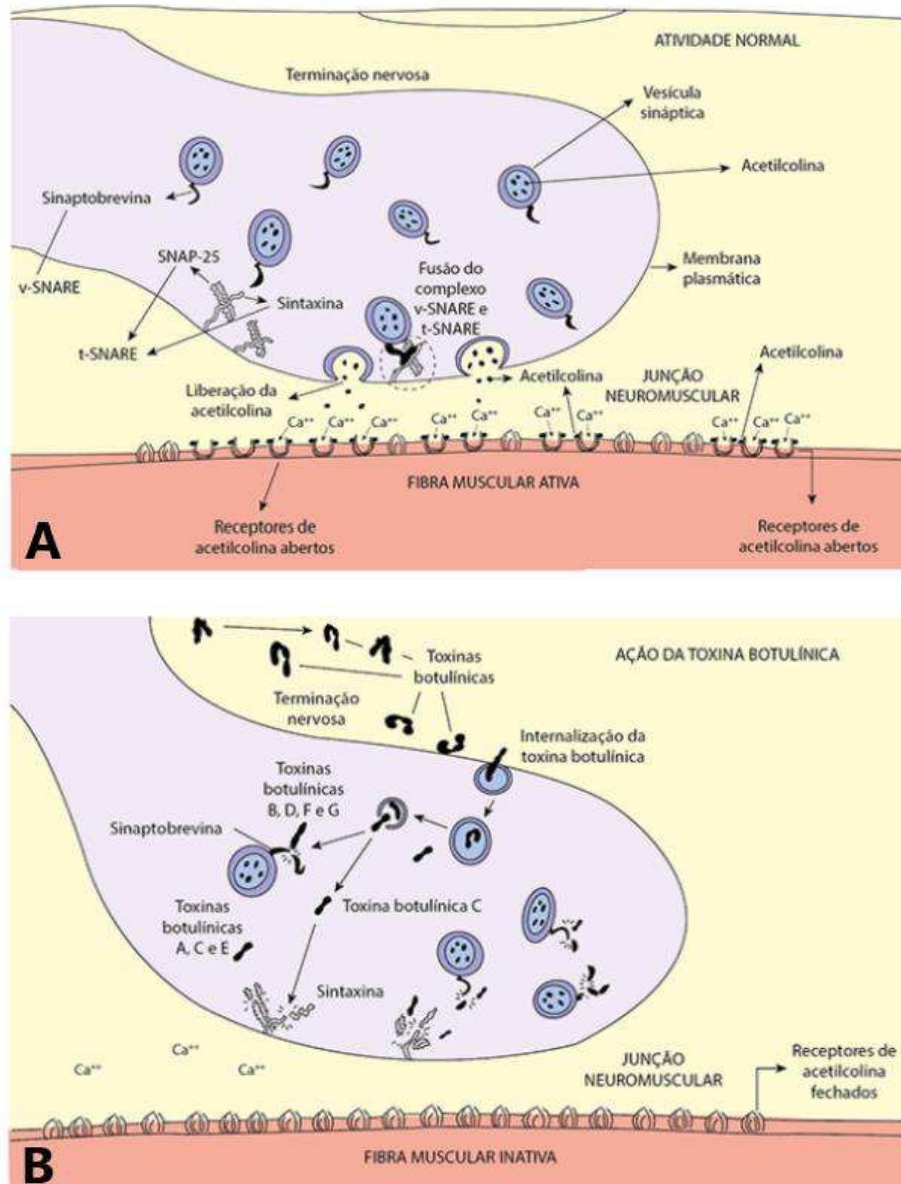


Figura 4: Mecanismo de ação da TB. Na imagem A, antes da inibição da liberação de acetilcolina. Na imagem B, na inibição da acetilcolina pela TB produzem paralise muscular (Barbosa & Barbosa, 2017).

Esta neurotoxina possui uma grande afinidade por sinapses colinérgicas, sem alterar a condução neural dos sinais elétricos ou o armazenamento de acetilcolina, bloqueando a liberação de acetilcolina. Existe uma redução da contratura, sem causar paralisia completa ao colocar a injeção intramuscular na dose e localização apropriadas. Acredita-se que é um método eficaz para os casos de sobre-atividade dos músculos mastigadores e dor crônica (Samizadeh & De Boulle, 2018; Ho & Tan, 2007; Colhado et al. 2009).

A paralisia ocorre dois a cinco dias após a injeção, atinge um pico de cinco a seis semanas, e dura aproximadamente dois a três meses, passado um período de 6 meses, o músculo recupera a sua capacidade de contração normal sendo a inervação muscular reestabelecida (Samizadeh & De Boulle, 2018).

A neurotoxina botulínica, considerada uma proteína neurotrófica, é uma metaloprotease que cliva a proteína da membrana da célula que está associada à vesícula (VAMP) como a neurotoxina do tétano (TeNT) (Pirazzini et al., 2017).

Acredita-se num efeito antinociceptivo da TB em distúrbios neuromusculares e musculoesqueléticos, atuando no alívio da dor por inibição da liberação de neuromoduladores da dor e inflamação, ao bloquear a liberação da substância P e de glutamato (mediadores inflamatórios) e, portanto, não só proporciona um relaxamento muscular, mas também um alívio da dor e como opção de tratamento da dor neuropática, dor miofascial e cefaleias (Ernberg, Hedenberg-Magnusson, List & Svensson, 2011; Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, & Helyes, 2019).

Sem a sua inervação, a fibra muscular irá deteriorar-se; no entanto, o músculo irá recuperar a sua força à medida que os nervos se regeneram. Esta ação da TB permite a sua aplicação terapêutica em doenças em que existe um excesso de contração muscular, levando a uma redução da contração (Carruthers et al., 2013; Alvarez-pinzon et al., 2018).

3.4 Imunogenicidade

Numa preparação comercial de toxina botulínica existem neurotoxinas e proteínas associadas. As próprias neurotoxinas botulínicas podem induzir a formação de anticorpos quando são injetadas. Os anticorpos que se podem formar podem ser contra proteínas que são acessórias ou contra a própria neurotoxina. No caso de ser contra as proteínas acessórias, não interferem na atividade da toxina e são chamados anticorpos não neutralizantes; os anticorpos que são contra a neurotoxina podem diminuir ou não a sua atividade. Caso diminuam a atividade são denominados neutralizantes e interferem na

eficácia do produto. No entanto muito poucos pacientes conseguem desenvolver anticorpos neutralizantes. Particularmente a resposta imunológica para a neurotoxina do tipo A é muito baixa enquanto para o tipo B é mais alta, mas provavelmente é porque é usado em quantidades maiores e por isso a probabilidade é maior (Pirazzini et al., 2017).

Numa resposta imunológica, a toxina botulínica é injetada e o sistema imunitário identifica a substância como um elemento estranho. Este fenómeno é comum quando são feitas aplicações repetidas e constantes ou esta reação imunológica pode suceder na primeira aplicação, caracterizada como uma não-resposta primária. A falta de resposta ao produto ocorre em situações de várias aplicações repetidas, neste caso caracterizada como uma não-resposta secundária. Para evitar esta resistência, é aconselhável a utilização de doses pequenas e eficazes, aumentando o intervalo entre as aplicações. Os pacientes sem resposta primária ou secundária têm uma sensibilidade reduzida à TB. Fatores como doses inadequadas, erros na preparação e forma de administração, podem induzir não-respostas primárias ou secundárias. Alguns pacientes com bons resultados nas primeiras aplicações e após o tratamento podem não obter as respostas desejadas, o que pode significar que estes pacientes têm desenvolvido anticorpos, o que não permite continuar com o tratamento (Barbosa, Gonçalves & Sartori, 2019).

Alguns pacientes podem ter uma resistência primária à TB sem terem anticorpos antitoxinas neutralizantes. Este fenómeno pode ser devido a mutações na interação da toxina com os seus receptores ou substratos proteicos. Esta mutação impede a ação neuromuscular. Após uma investigação, é altamente improvável que seja devido a mutações. Em raras ocasiões, as injeções repetidas levam à imunização dos pacientes (Pirazzini, Carle, Barth, Rossetto & Montecucco, 2018).

O serotipo B é muito útil no caso da formação de anticorpos anti BoNT A. Também foi proposto o serotipo C para este tipo de situações. O que é ainda inexplicável é a existência de pacientes que não apresentam sensibilidade na primeira injeção com o consequente fracasso terapêutico, isto pode ser atribuído a uma série de razões, desde um diagnóstico inadequado, utilização de uma quantidade insuficiente até uma injeção inadequada do músculo alvo ou presença de anticorpos neutralizadores de antitoxinas (Pirazzini et al., 2018).

3.5 Contraindicações e interações medicamentosas

Apesar da administração de TB ser considerado um tratamento seguro, não deve ser injetada em determinadas circunstâncias ou doenças. O uso da TB está contraindicada em casos de pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer preparação ou reação a qualquer outro componente da formulação, lesões de infecção/inflamação no local de injeção, nem pacientes que são psicologicamente instáveis com transtornos psiquiátricos ou pacientes com expectativas irrealistas (Smal, 2014; Pirazzini et al., 2017).

A aplicação de TB está contraindicada em pacientes na amamentação ou grávidas, os riscos apesar de serem considerados mínimos porque a concentração utilizada é baixa, existe falta de conhecimento sobre os efeitos que poderia provocar no feto (Cohen & Scuderi, 2017).

As contraindicações da TB são principalmente expressas em distúrbios neuromusculares patológicos como os casos de miastenia gravis, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou síndrome de Lambert-Eaton, que junto com a miastenia gravis é uma desordem caracterizada por uma liberação reduzida de acetilcolina (Barbosa et al., 2019).

Existem fármacos que podem interferir com a ação da toxina botulínica na transmissão neuromuscular. Pacientes medicados com aminoglicosídeos em tratamentos de sialorreia podem inibir a liberação de acetilcolina. Medicamentos como os fármacos com propriedades anticolinérgicas e bloqueadores neuromusculares podem provocar interações medicamentosas potenciando ou diminuindo a ação da toxina. Recomenda-se uma maior monitorização em caso de uso da TB (Patil et al., 2016; Pirazzini et al., 2017). A tabela 3 apresenta as possíveis contraindicações da toxina botulínica.

Tabela 3: Contraindicações da Toxina Botulínica (Adaptado de ; Pirazzini et al., 2017; Barbosa et al.,2019).

Contraindicações da Toxina Botulínica	<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilidade a qualquer preparação ou reação a qualquer outro componente da formulação- Lesões de infecção/inflamação no local de injeção- Pacientes psicologicamente instáveis- Pacientes com expectativas irrealistas- Pacientes na amamentação ou grávidas- Distúrbios neuromusculares patológicos como a miastenia gravis, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou síndrome de Lambert-Eaton- Fármacos que possam interferir com a ação da TB como aminoglicosídeos, anticolinérgicos ou bloqueadores neuromusculares
--	--

3.6 Efeitos secundários

A toxina botulínica, nas doses terapêuticas recomendadas, é um medicamento seguro com relativamente poucos efeitos secundários, mas podem ocorrer efeitos não desejados (Bakheit, 2006; Tinastepe, et al., 2015).

Os efeitos adversos a nível sistémico são mínimos ou mesmo inexistentes. Isto deve-se, como anteriormente mencionado, à concentração baixa utilizada da toxina botulínica, sendo que os efeitos secundários podem demorar uma ou duas semanas em aparecer, tudo dependerá da dose aplicada (Pirazzini et al., 2017). Complicações resultantes da administração de toxina botulínica estão principalmente relacionadas com o tipo de toxina e a sua dose. Tem de se ter em conta a história médica do paciente e a zona anatómica de administração. Os riscos e efeitos adversos irão refletir o resultado da combinação destes fatores, sendo uma das principais causas a falta de informação e um correto exame clínico (Cohen et al., 2017).

No entanto existem casos de efeitos secundários e dependendo da área sujeita à injeção, estes efeitos são variados. Os mais comuns são olhos secos, visão turva, fadiga, boca seca, abertura bucal restrita, disfagia, tonturas, erupção cutânea, expressões faciais

assimétricas e dificuldade em respirar. Podem aparecer sintomas semelhantes aos da gripe, tais como palpitações e náuseas. Os casos adversos graves podem ocorrer, apesar de ser raro, e a sua causa pode estar relacionada com doses excessivamente elevadas ou devido ao estado de saúde do paciente, e, portanto, a injeção com a toxina teve poucas influências, mas é imperativo que os prescritores deste tratamento estejam completamente familiarizados com os seus riscos potenciais (Bakheit, 2006; Pirazzini et al., 2017).

Para além destes efeitos adversos mencionados, podem aparecer sinais de fraqueza e atrofia muscular causada pela aplicação da TB múltiplas vezes durante um longo e sustentado período de tempo, que geralmente tem um efeito reversível no músculo em que são injetadas, mas que pode ser uma complicação no tratamento (Azam et al., 2015; Samizadeh & De Boulle, 2018). A tabela 4 apresenta os possíveis efeitos secundários da toxina botulínica.

Tabela 4: Possíveis efeitos secundários da Toxina Botulínica (Adaptado de Pirazzini et al., 2017; Samizadeh & De Boulle, 2018).

Possíveis efeitos secundários da Toxina Botulínica	- Olhos secos
	- Visão turva
	- Fadiga
	- Boca seca
	- Abertura bucal restrita
	-Disfagia
	- Tonturas
	-Erupção cutânea
	-Expressões faciais assimétricas
	- Dificuldade em respirar
	- Palpitações
	- Náuseas
	- Fraqueza muscular
	- Atrofia muscular

A injeção de toxina botulínica na dor orofacial, para causar paralisia muscular nos músculos mastigadores é uma intervenção amplamente utilizada hoje em dia, e abordar os efeitos ósseos adversos da toxina botulínica tipo A é de grande importância devido à

condição muscular após esta intervenção ser realizada. Os efeitos adversos incluem alterações celulares e metabólicas juntamente com a degradação da microestrutura e alterações morfológicas. Os pacientes devem ser avisados de que ao realizar este tipo de procedimento pode haver um efeito adverso de possíveis danos colaterais para o osso mandibular. No entanto, os efeitos adversos deste procedimento continuam a ser de ocorrência rara (Balanta-Melo, Toro-Ibacache, Kupczik & Buvinic, 2019).

3.7 Aplicações clínicas

As aplicações clínicas da toxina botulínica são múltiplas e muito variadas, aplicada em doenças tais como estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonia cervical, síndrome de Meige, disfonia espasmódica, tiques, tremores e outras perturbações do movimento e hoje em dia continua a expandir-se numa variedade de doenças (Yoshida, 2018). Visto que as neurotoxinas bloqueiam não só a transmissão esquelética neuromuscular colinérgica, mas também a inervação autonómica colinérgica que controla o suor, as lágrimas, as glândulas salivares, os músculos lisos e esfíncteres, a TB pode também ser utilizada para controlar as perturbações hiper-hidróticas, perturbações urológicas ou gastrointestinais. (Dressler, 2012). É capaz de controlar a hiperatividade das glândulas como na sialorreia, hiperidrose palmar e hiperidrose axilar e uma doença chamada Síndrome de Frey caracterizada por sudoração. Enquanto a distúrbios gastrointestinais é usada para o tratamento de hiperatividade da bexiga. Utilizada também para o tratamento de enxaqueca crónica e nevralgias entre outras muitas aplicações em diversas áreas da Medicina (Dressler, 2012; Peng Chen et al., 2012).

Na área da Medicina Dentária é utilizada na implantologia, na harmonização facial e estética e na dor orofacial. Na parte estética, a TB atenua as rugas faciais resultantes da hiperatividade muscular, através da contração dos músculos em questão, sendo o tipo A o único indicado para intervenções estéticas. Na dor orofacial para o controlo do bruxismo, nas disfunções temporomandibulares como dor miofascial, hipertrofia do músculo masseter e luxação da articulação temporomandibular (Yoshida, 2018; Nayyar, Kumar, Nayyar, Singh, 2014; Sundaram et al., 2016, Carruthers et al., 2013).

3.8 Formas comerciais

Atualmente existem apenas os serotipos A e B disponíveis comercialmente, sendo a toxina botulínica A, a primeira disponível para uso clínico é a mais utilizada hoje em dia (Peng Chen et al., 2012). O laboratório Allergan Inc. comercializou esta toxina com o nome de Botox®. De momento a toxina botulínica tipo A está comercialmente disponível em três marcas diferentes Botox® (toxina onabotulínica A), Dysport® (toxina abobotulínica A) e Xeomin® (toxina incobotulínica A) existindo outras marcas sendo estas as principais (Scaglione, 2016; Said, Meshkinpour, Carruthers, & Carruthers, 2003).

Estas três marcas apresentam a mesma base de TB-A, com alguma variação nos excipientes e constituintes. As proteínas associadas presentes na composição da toxina onabotulínica e toxina abobotulínica A, servem para estabilizar a neurotoxina exceto a toxina incobotulínica A que carece de proteínas, mas são utilizados outros excipientes para substituir a falta destas proteínas na composição (Dressler, Saberi & Barbosa et al., 2005; Naumann, Boo, Ackerman, e Gallagher, 2013).

Do tipo B existe a marca Neurobloc®/Myobloc® (toxina rimabotulínica B) comercializada por um fabricante. A TB tipo B apareceu comercialmente mais tarde que a TB tipo A, tendo sido aprovada para tratar casos de distonia cervical entre outros. As dosagens em que se usa a TB-B e difusão tecidual são superiores. Existem diferenças em comparação com a toxina botulínica A, apresentam proteínas associadas e tamanhos moleculares distintos, a TB-A deve ser armazenada a temperaturas muito baixas antes de ser preparada para ser usada ao contrário da TB-B e o método de preparação da TB-B não necessita de preparação antes da sua utilização, estas características fazem com que a toxina do tipo B seja mais fácil de utilizar (Said et al., 2003; Jacob, 2003; Yamauchi & Lowe, 2004). Na tabela 5 encontram-se as principais marcas comerciais da TB-A e TB-B.

Tabela 5: Principais marcas comerciais da Toxina Botulínica tipo A e B (Adaptado de Carruthers et al., 2003; Said et al., 2003).

Toxina Botulínica tipo A	Botox® (toxina onabotulínica A)
	Dysport® (toxina abobotulínica A)
	Xeomin® (toxina incobotulínica A)
Toxina Botulínica tipo B	Neurobloc®/Myobloc® (toxina rimabotulínica B)

4. ÁCIDO HIALURÓNICO

O ácido hialurónico (AH) encontra-se na matriz extracelular de vários tecidos conjuntivos, incluindo a cartilagem articular e líquido sinovial da ATM. Nesses locais articulares, as moléculas de AH são predominantemente sintetizadas por células sinoviais do tipo B (Grossman et al., 2013; Guarda-Nardini et al., 2014).

Nos primeiros dois ou três dias depois da aplicação do ácido hialurónico, os resultados já começam a ser visíveis e os efeitos clínicos dão-se aos sete dias. O pico do efeito ocorre às duas semanas. Ao fim de um período de tempo compreendido entre três a seis meses as terminações nervosas recuperam a função. Os resultados obtidos são satisfatórios, sendo um fármaco seguro e com poucos efeitos adversos (Grossman et al., 2013).

4.1 Perspectiva histórica

O ácido hialurónico foi descoberto pelos cientistas Karl Meyer e John Palmer em 1934, que isolaram a substância química a partir do humor vítreo do olho bovino, descobriram que se tratava de um componente do espaço extracelular e que ao mesmo tempo possuía várias propriedades beneficiárias para o suporte dos tecidos (Machado et al., 2013). Mais tarde, foi descoberto que usando uma baixa quantidade do ácido hialurónico, possuíam uma elevada viscosidade atuando como lubrificante para estabilizar as estruturas anatómicas (Machado et al., 2013).

Em meados da década de 1970, a viscosuplementação com hialuronato de sódio começou a ser utilizada em pacientes para o tratamento da osteoartrite e articulações como o joelho, anca, e ombro. Mais tarde de 1979, foi indicada para tratar doenças internas da ATM (Machado et al., 2013).

4.2 Origem do Ácido Hialurónico

O ácido hialurónico é de ocorrência natural, usualmente presente no organismo como hialuronato de sódio (HS), é um polímero natural biodegradável com inúmeras aplicações na área da Medicina. Este polímero encontra-se ao redor das células formando um recobrimento pericelular, na matriz extracelular do tecido conjuntivo incluindo cartilagem articular e fluidos corporais como o líquido sinovial, plasma sanguíneo ou saliva, representando o maior componente da matriz extracelular dos tecidos mineralizados e não

mineralizados (Castaño-Joaqui et al., 2017; Guarda-Nardini et al., 2014; Fallacara, Baldini, Manfredini & Vertuani, 2018). Mais especificamente é considerado um polisacárido linear da matriz extracelular do tecido conjuntivo, líquido sinovial, humor vítreo do olho, mesênquima embrionário, válvulas cardíacas, na derme e epiderme da pele, tecidos esqueléticos, musculares, no cérebro, pulmões e outros órgãos (Casale et al., 2016; Yeung, Chow, Samman & Chiu, 2006; Fallacara et al., 2018).

O maior reservatório no organismo de líquido sinovial é nas articulações diartrodiais, principalmente os sinovitos do tipo B que sintetizam as moléculas de ácido hialurônico (Jara et al., 2020; Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

4.3 Estrutura do Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico, componente do líquido sinovial, é um polissacarídeo, mais especificamente trata-se de um glicosaminoglicano não sulfatado, hidrofílico, de cadeia linear poliônica com um peso molecular elevado, sendo que o seu peso molecular pode variar dependendo da origem do AH (Casale et al., 2016).

A sua estrutura molecular é composta por dissacáridos repetidos de ácido D-glucorônico e N-acetil glucosamina conectadas por ligações glicosídicas alternadas de $\beta(1-3)$ e $\beta(1-4)$, estes dois dissacáridos são moléculas de volume elevado, podem ligar-se a outras moléculas de água, adquirindo elevada hidratação e uma consistência viscosa como um gel (Casale et al., 2016; Castaño-Joaqui et al., 2017).

4.4 Mecanismo de ação

O HS, no processo de renovação celular, combina-se com outros glicosaminoglicanos, proporcionando uma nutrição de zonas avasculares do disco articular e da cartilagem articular (Ghosh & Guidolin, 2002; Grossmann et al., 2013; Guarda-Nardini et al., 2014). Em situações patológicas pode ocorrer um aumento da produção de metaloproteinase (MP) que atua sobre o colagénio e proteoglicanos, enfraquecendo a matriz cartilágnea articular e gerando fragmentos de colagénio, proteoglicanos, leucotrienos e citocinas que se dispersam pelo fluido articular. Este processo gera uma resposta inflamatória na membrana sinovial e no ligamento capsular, podendo causar limitações no movimento articular e dor (Grossmann et al., 2013).

Desta forma, a infiltração intra-articular de HS, de acordo com o seu peso molecular, pode aumentar a sua produção endógena pelas células sinoviais e melhorar ou normalizar as funções mandibulares, pelo rompimento de adesões ou aderências recentes entre o disco articular e a fossa mandibular (Grossmann et al., 2013; Yeung et al., 2006).

4.5 Propiedades do Ácido Hialurónico

O HA está envolvido em muitos processos chave, incluindo sinalização celular, reparação de feridas, regeneração de tecidos, morfogênese, organização da matriz extracelular entre outras. Por estas razões, o HA exógeno foi investigado para administração em diversos tratamentos (Fallacara et al., 2018).

O ácido hialurónico possui uma variedade de propriedades físico-químicas únicas, com inúmeras vantagens como a biocompatibilidade. Uma delas é ser de natureza higroscópica, proporcionando hidratação com a capacidade de reter a água nos compartimentos e ajudar no preenchimento dos espaços intracelulares. As altas proporções de glicosaminoglicanos no corpo favorece a difusão entre as células e especificamente do ácido hialurónico na articulação conseguem suportar altas pressões mecânicas e forças de cisalhamento (Salwowska, Bebenek, Zadlo, & Wcislo-Dziadecka, 2016; Casale et al., 2016).

Uma das propriedades mais importantes do AH no caso da ATM é a viscosidade e elasticidade que atuam como lubrificante e amortecedor de choques. As suas propriedades viscoelásticas dependem diretamente do seu peso molecular, e são diminuídas quando a degradação aumenta ou a síntese desta molécula é reduzida. Outras propriedades do ácido hialurónico como anti-inflamatório e anti-edematosos ajuda nos processos inflamatórios da ATM devido a que é produzido naturalmente pelo próprio organismo numa lesão para reparação dos tecidos (Castaño-Joaqui et al., 2017; Grossmann et al., 2013).

O ácido hialurónico natural consegue lubrificar a articulação, reduzindo a fricção entre as estruturas do espaço articular, diminuindo a adesividade e processos inflamatórios, aliviando a dor produzida pelas disfunções temporomandibulares e ao mesmo tempo consegue atuar na nutrição das zonas avasculares do disco e da cartilagem articular. Em condições patológicas na ATM, a concentração de ácido hialurónico pode ficar reduzido ou ainda reduzir a sua viscosidade e lubrificação, que leva a menor absorção de choques por parte da articulação (Grossmann et al., 2013).

O uso de AH de forma injetável, que substitui o líquido sinovial da articulação, é modificado quimicamente, aumentando a capacidade de resistência e viscoelasticidade. Consegue aumentar a produção de AH natural na própria articulação através das células sinoviais tipo B que sintetizam as moléculas de AH, e assim melhorar as funções da articulação, diminuindo as aderências no espaço articular, sendo útil no tratamento de processos inflamatórios (Grossman et al., 2013; Fonseca et al., 2018; Asari et al., 1998).

Outra das vantagens do AH é ser um material reabsorvível, e assim possui menos complicações ao longo do tempo, sendo um tratamento de preenchimento efetivo e seguro, com poucos efeitos colaterais (Bass, 2015).

No que respeita à parte da imunogenicidade desta molécula, o AH é considerado sem imunogenicidade na forma purificada, por tanto possui um baixo potencial de reação alérgica devido à baixa especificidade antigénica e biocompatibilidade (Grossman et al., 2013; Salwowska et al., 2016).

Outras propriedades são o seu efeito anti-bacteriano e a capacidade que tem de ser osteoindutivo e ajudar na cicatrização (Medina-Sotomayor, Caraguay-Condoy & Alvarez-Arteaga, 2019).

4.6 Aplicações clínicas

O uso do ácido hialurónico devido às suas propriedades, tem utilidade em diversas áreas da Medicina no tratamento de processos inflamatórios, utilizada na ortopedia para casos de artrite reumatóide ou artrose do joelho, na cicatrização após procedimentos cirúrgicos, dermatologia, oftalmologia para o tratamento das cataratas, na indústria farmacêutica como um agente transportador de fármacos e atualmente e cada vez mais com diversas utilidades na Medicina Dentária (Salwowska et al., 2016; Casale et al., 2016).

Na área da Medicina Dentária, desempenha um papel multifuncional e fundamental na fisiologia da cavidade oral, utilizado em diversas especialidades, de forma tópica ou injetável, em vários procedimentos na área da periodontologia, nas disfunções temporomandibulares em casos de osteoartrite entre outras, e em procedimentos de estética facial (Salwowska et al., 2016; Medina-Sotomayor et al., 2019). Na área da estética facial, é utilizado com material de preenchimento para acrescentar volume em áreas que é preciso, para as rugas faciais e perda dos tecidos por causa do envelhecimento, sendo um material dérmico reabsorvível (Bass, 2015; Salwowska et al., 2016).

4.7 Formas comerciais

Existem distintas formas comerciais de apresentação do AH, com diferentes características e peso molecular, existindo várias marcas comerciais disponíveis dependendo da finalidade do tratamento (Salwowska et al., 2016; Jara et al., 2020).

Na preparações comerciais para a terapia injetável intra-articular com AH como tratamento das DTM, variam significativamente em concentração, peso molecular e protocolo de injeção e podem mesmo diferir em termos de organização molecular, bem como de materiais quimicamente derivados que são concebidos para aumentar a viscoelasticidade. Encontram-se vários produtos disponíveis sendo necessário conhecer as características de cada um e os protocolos de tratamento para o sucesso da técnica de viscosuplementação (Jara et al., 2020).

4.8 Contraindicações e efeitos adversos

O ácido hialurónico é biocompatível, intrinsecamente seguro de ser utilizado, sem evidências de citotoxicidade encontradas e efeitos de não imunogenicidade, com mínimos feitos adversos e contraindicações (Walker, Basehore, Goyal, Bansal & Zito, 2021; Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

Os efeitos adversos apesar de ser leves podem aparecer e são desconforto, edema, eritema, hematoma, dor e prurido no local de aplicação, mas estas reações tendem a desaparecer rapidamente (Walker et al., 2021; Almeida, Fonseca & Félix, 2016).

As contraindicações da utilização do AH, são em pacientes grávidas ou a amamentar, zonas de cicatrizes hipertrofias e infeção, historial de doenças autoimunes, herpes, alergia a algum dos produtos que contem e cancro (Walker et al., 2021).

5. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DAS DTM

No tratamento de uma DTM, várias linhas já foram sugeridas como tratamento farmacológico, fisioterapia, psicoterapia e goteiras oclusais. As características dolorosas e crônicas das DTM interferem com a qualidade de vida dos pacientes interferindo com distúrbios do sono e falta de produtividade. Atualmente, a toxina botulínica como terapia minimamente invasiva é uma das modalidades de tratamento propostas na literatura (Villa et al., 2019; Guarda Nardini et al., 2008; Dall'Antonia et al., 2013).

O sistema nervoso central (SNC) é o encarregado de processar a quantidade, intensidade, duração e localização do estímulo nocivo através das fibras nervosas aferentes, transmitindo a dor muscular. As realizações de movimentos repetitivos levam ao uso excessivo da musculatura provocando trauma e gerando uma contração muscular localizada, que consequentemente aumenta a liberação de acetilcolina e provoca dor local. A TB possui uma dupla ação: em primeiro lugar, a inibição da liberação de acetilcolina leva à degeneração das terminações nervosas e consequentemente à paralisia muscular; em segundo lugar, diminui a dor inflamatória ao inibir a liberação da substância P e do glutamato. Nos primeiros estudos, a toxina botulínica começou a ser usada para controlar a dor em casos de hiperatividade muscular e acabou por demonstrar que a TB reduz a dor e melhora a mobilidade em pacientes com disfunções do sistema mastigatório (Villa et al., 2019; Guarda Nardini et al., 2008; Dall'Antonia et al., 2013).

A TB do tipo A é segura e bem tolerada em disfunções da ATM do tipo crônico, a sua ação no músculo tem o seu início em alguns dias, aproximadamente uma semana e em alguns casos até duas e o seu efeito pode durar até seis meses, sendo que aos três meses começa a diminuir a ação da TB. Esta técnica minimamente invasiva deve ser acompanhada de fisioterapia e apresenta vantagens comparada com o uso frequente de medicamentos tais como os analgésicos para aliviar a dor que ao mesmo tempo podem ter efeitos colaterais a nível sistêmico e a dor acaba por persistir a longo prazo tendo resultados insatisfatórios (Colhado et al., 2009; Matak et al., 2019).

Esta toxina é utilizada para controlar a dor miofascial e para casos de disfunção de origem articular, particularmente para o deslocamento do disco, nestes casos são realizadas aplicações no músculo pterigoideu lateral (Alvarez-pinzon et al., 2018).

A TB-A para tratar casos de dor miofascial crónica proporciona uma diminuição de stress muscular. Esta dor pode surgir em pacientes com uma articulação temporomandibular normal e resulta frequentemente do hábito parafuncional do bruxismo, stress, da hiperatividade dos músculos mastigadores (ptérigoideu medial, lateral, temporal ou masseter). Esta terapia injetável com TB-A controla a intensidade dos músculos mastigadores e protege as estruturas orofaciais das forças excessivas e também pode ser utilizada em casos de hiper mobilidade do côndilo que irradiam para o músculo afetado. Por outra parte, pode ser utilizada em casos de enxaqueca crónica e cefaleias de tipo tensional obtendo resultados positivos após 90 dias após aplicação, isto sugere que a analgesia produzida pela TB-A possa estar associada a mecanismos mais complexos que a simples relaxação muscular. As injeções subcutâneas de TB tipo A, conseguem reduzir a dor neuropática e alterar os mecanismos periféricos da dor reduzindo a sensibilidade central (Colhado et al., 2009; Luvisetto et al., 2015; Alvarez-pinzon et al., 2018).

Para tratar a dor muscular com injeções de TB-A, inicialmente há que determinar a quantidade que vai ser administrada e deve ser aplicada bilateralmente. No músculo masseter ao ser de maior volume aplica-se quantidades maiores. As doses podem ser colocadas em várias localizações, 25 U no temporal e 50 U no masseter em cinco localizações. Para músculos de menor volume pode ser utilizado doses menores (Alvarez-pinzon et al., 2018). A figura 5 apresenta os possíveis pontos de aplicação da toxina botulínica tipo A no músculo temporal e masseter.

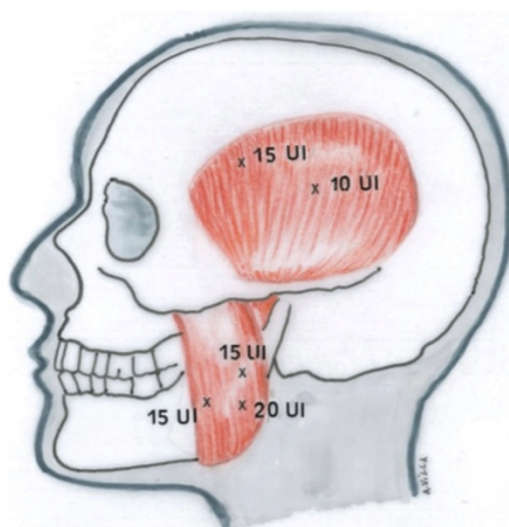


Figura 5: Localizações da aplicação de TB-A no músculo temporal e masséter (Villa et al 2019).

Num estudo realizado para avaliar a eficácia da terapia com TB nos músculos mastigadores, noventa e oito pacientes foram seleccionados com um diagnóstico de disfunção temporomandibular com dor crónica, todos os pacientes apresentavam dor miofascial avaliando fatores como o bruxismo. Os pacientes receberam um total de 150 U de injeções de TB-A nos músculos temporal e masséter bilateralmente, dividido em 50 U no músculo masséter colocadas em três localizações diferentes e 25 U no músculo temporal. Três meses depois das injeções de TB-A, informaram ter redução da dor com uma melhora na qualidade de vida mas não se pode concluir que a TB-A seja responsável da redução da dor a longo prazo. No entanto, são necessários mais estudos com amostras maiores para extrapolar estes resultados (Villa et al., 2019).

Existem casos de deslocamentos do disco recorrentes da articulação temporomandibular que podem ser debilitantes. A injeção da TB-A no músculo pterigoideu lateral em ambos lados pode ser um método seguro e eficaz. Se consegue aceder à cabeça inferior do músculo pterigoideu lateral de forma intra-oral ou extra-oral mas é preferível a injeção intra-oral devido à redução de riscos na artéria maxilar e evita que a agulha possa partir se o paciente consegue morder com força entre outras condições (Yoshida, 2018). A figura 6 mostra as duas possíveis técnicas de injeção da TB com o método intra ou extra-oral.

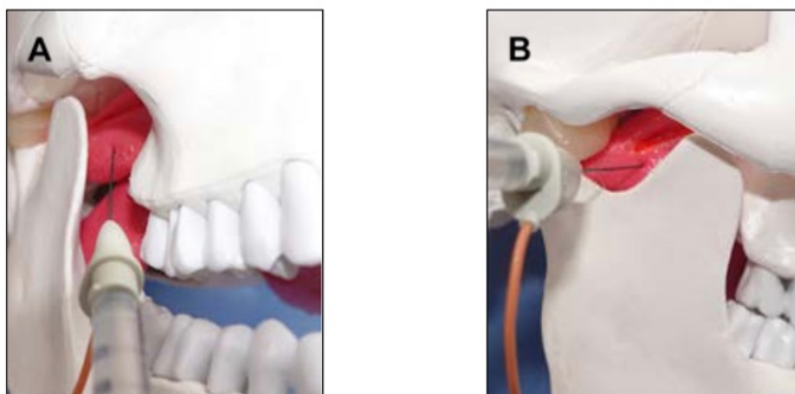


Figura 6: Técnicas de injeção da TB no músculo pterigoideu lateral. A, método intra-oral. B, método extra-oral (Yoshida,2018).

Foram avaliados num estudo, os resultados da injeção intramuscular de TB-A em pacientes com uma luxação recorrente sem hiperatividade muscular devida a doenças neurológicas. Foram examinados trinta e dois pacientes entre os quais existiam pacientes com Parkinson ou distonia oromandibular, acompanhados de hiperatividade muscular. Foi administrada uma injeção de TB-A no músculo pterigoideu lateral, administrada até três vezes por paciente, sem produzir complicações. Nos casos de luxação neurogénica da ATM são necessárias mais injeções em que em numa luxação habitual sem hiperatividade muscular. Este método deve ser a primeira escolha em pacientes para os quais os tratamentos conservadores fracassaram e quando os procedimentos cirúrgicos estão contraindicados (Yoshida, 2018).

6. ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO DAS DTM

O ácido hialurónico é o principal componente do líquido sinovial e desempenha um papel importante na nutrição, homeostase e absorção de carga dos tecidos das articulações. Para que haja um bom funcionamento da ATM, é necessária uma concentração alta de ácido hialurónico no líquido sinovial. Em casos de alterações inflamatórias que produzem um processo de degeneração nas articulações, a concentração de AH fica diminuída no líquido sinovial. O principal fator de disfunção da articulação é a falta de lubrificação e o uso do AH nas injeções intra-articulares pode ser um tratamento eficaz para este tipo de alterações inflamatórias e degenerativas com o objetivo de diminuir ou eliminar a dor (Guarda-Nardini et al.,2014; Jara et al., 2020; Fonseca et al.,2015).

Existem fatores de risco em alguns pacientes como o bruxismo de vigília e de sono que podem provocar processos degenerativos e alterações na lubrificação da ATM. As infiltrações de HS, depois de vários estudos, são um método seguro e eficaz para casos de deslocamento do disco com ou sem redução de forma crónica, osteoartrite, osteoartrose e doença articular degenerativa (Fonseca et al.,2015; Grossmann et al., 2013).

Conhecida por ser uma técnica minimamente invasiva, o tratamento das DTM com infiltrações intra-articulares de hialuronato de sódio (HS), é um procedimento conhecido como viscosuplementação articular (VA). O hialuronato de sódio é um sal sódico do ácido hialurónico com a função de aumentar a concentração e peso molecular de HA no líquido sinovial, restaurando a viscoelasticidade, lubrificação, nutrição dos tecidos, bem como minimizando o stresse mecânico, existindo também a possibilidade de poder aumentar a produção de AH natural pelas células sinoviais do tipo B (Machado et al ., 2013). Além disso, a injeção intra-articular de AH tem um efeito analgésico ao bloquear os receptores e substâncias endógenas que causam dor nos tecidos sinoviais. Também promove uma libertação das zonas de aderência entre o disco articular e a fossa mandibular no compartimento superior e algumas vezes em ambos compartimentos articulares, aumentando a mobilidade articular e permitindo uma melhor circulação do líquido sinovial (Machado et al ., 2013; Ferreira et al.,2018).

As infiltrações de hialuronato de sódio (HS) normalmente são colocadas no espaço articular superior e, algumas vezes, em ambos os espaços, devido a extrema dificuldade de acesso ao compartimento inferior, nestes casos é recomendado uma infiltração Eco guiada por ultrassom na ATM. Entre as opções de tratamento, as preparações de AH para o uso nas

DTM variam substancialmente em concentração e protocolo de injeção e diferem na organização molecular ou quimicamente devido a diferentes métodos para conseguir aumentar as propriedades de elasticidade e viscosidade e o tempo que permanece o AH na articulação. Assim, estas diferentes formas de apresentação do AH afetam ao nível de eficácia no tratamento das DTM (Jara et al., 2020; Machado et al., 2013; Fonseca et al., 2015).

Podem ser utilizadas diferentes formas de apresentação com um peso molecular superior ou inferior e infiltrações periódicas sequências com diferentes resultados. Quando o peso molecular é elevado, serve para elevar as propriedades de viscosidade no líquido sinovial com um efeito protetor, mas existe dificuldade em passar para o meio intra-articular e por tanto é menos provável de atuar nos sinovitos de tipo B, o que serve para restaurar as propriedades de AH natural da própria ATM. Por outra parte, existem melhores resultados as infiltrações de ácido hialurónico de forma periódica em ciclos de semanas, quinquenais com bons resultados em ciclos mensais inclusivamente alternando os pesos moleculares, funcionando de uma forma segura e eficaz e deve ser acompanhada com fisioterapia para obter ainda melhores resultados. Os valores utilizados e combinação de diferentes produtos vão depender sempre de cada caso devido as diversas situações em que pode ser utilizado (Asari, 1998; Manfredini et al., 2011; Fonseca et al., 2018).

O uso de injeções de ácido hialurónico leva à formação de fosfolípidos na membrana sinovial, consegue obter propriedades reparadoras sendo estes efeitos ótimos para um processo de desgaste degenerativo e podem ser utilizadas de forma isolada ou junto com outros procedimentos menos conservadores como a artrocentese ou a artroscopia. A combinação da artrocentese e o ácido hialurónico consegue bons resultados para o alívio da dor e melhora os sintomas a curto prazo (Bergstrand et al., 2019; Jara et al., 2020).

No caso de uma osteoartrose (OA), ocorre uma disfunção na articulação e consequentemente aumento de dor, incluindo degradação lenta do tecido ósseo e cartilágneo. Resultando num desequilíbrio entre processos degenerativos e reparadores devido a uma articulação que se encontra sobrecarregada, consequentemente, diminui o peso molecular e a concentração do AH no líquido sinovial e em resultado perde as suas propriedades viscoelásticas. Em alguns estudos realizados na comparação apenas com a artrocentese, o uso combinado de HA para o tratamento de AO pode melhorar o funcionamento da ATM mais rapidamente (Bergstrand et al., 2019; Castaño-Joaqui et al., 2017).

O método da artroscopia da ATM permite observar os tecidos articulares, as cavidades, o disco articular, e realizar intervenções como biópsias, remoção de aderências e pode ser usado junto com artrocentese ou lavagem articular. Dentro dos protocolos de tratamento na artroscopia e artrocentese da ATM utilizam-se substâncias para implementação de viscosidade, principalmente o ácido hialurônico, com o objetivo de promover a mobilidade articular e reduzir a intensidade da dor. Existe uma elevada variabilidade nas técnicas de utilização e protocolos para o uso do AH na artroscopia e artrocentese (Castaño-Joaqui et al., 2017; Grossmann et al., 2013).

Este tipo de procedimentos também pode ser acompanhado pela injeção de glucocorticoides, sendo os medicamentos anti-inflamatórios mais eficazes disponíveis, promovendo melhorias dos sintomas numa série de manifestações clínicas. Contudo, apresentam riscos de potenciais efeitos adversos que afetam vários órgãos, dependendo da dose e, principalmente, da duração do tratamento. Durante curtos períodos (até duas semanas), mesmo em doses elevadas, a probabilidade de efeitos adversos é baixa. No tratamento a longo prazo, ocorrem efeitos secundários graves que limitam a eficácia nas doenças crônicas. As injeções intra-articulares com corticosteroides e hialuronato de sódio, parecem ser um método eficaz de controlo das perturbações internas da ATM a curto e médio prazo. Nos tratamentos de curto prazo, os efeitos das injeções de hialuronato de sódio são semelhantes aos das injeções de corticosteroides, enquanto que nos tratamentos de longo prazo, as injeções de hialuronato de sódio mostraram melhores resultados (Machado et al, 2013).

Segundo vários estudos realizados existem provas ainda inconclusivas na utilização do hialuronato de sódio nas DTM ao contrário de outros tem demonstrado que esta técnica minimamente invasiva consegue melhorar a lubrificação e propriedades biomecânicas da ATM. Num estudo de casos avaliando a efetividade da viscosuplementação realizado a um número de dez pacientes com deslocação do disco e osteoartrite. Foram utilizadas infiltrações alternadas de AH de baixo ou medio peso molecular, sendo quatro injeções por mês no compartimento superior. Depois de um seguimento de 6 meses, a qualidade de vida melhorou significativamente nestes casos, com uma diminuição da dor e amplitude dos movimentos (Fonseca et al., 2018).

CONCLUSÃO

O tratamento a definir para as Disfunções Temporomandibulares, deve basear-se na identificação dos fatores etiológicos, dos sintomas e sinais e no correto diagnóstico diferencial, e este tratamento tem por norma uma abordagem multidisciplinar, pois está demonstrado que são desta forma obtidos melhores resultados.

Os métodos conservadores e não invasivos são a melhor abordagem, no entanto nem sempre mostram eficácia.

Devemos sempre seguir os métodos mais conservadores, e só nos casos em que o tratamento conservador não dá resultado podemos avançar para os tratamentos menos conservadores.

A toxina botulínica desempenha um papel fundamental na gestão de muitas doenças orofaciais e dentárias. Várias preparações de TB estão licenciadas para uso clínico, quase todas elas baseadas no serotipo A1. A injeção de TB-A provoca efeito analgésico nas perturbações neuromusculares e promove um efeito relaxante na dor músculo-esquelética muscular, características que tornam a terapia injetável com TB como uma escolha a ter em conta na terapêutica das DTM. Os principais determinantes da resposta clínica ao tratamento são a preparação da toxina, a anatomia individual do paciente, as relações de dose e resposta, a duração do armazenamento da toxina após reconstituição e a imunogenicidade.

O ácido hialurónico, componente essencial da matriz extracelular de todos os tecidos, tendo um papel fundamental na lubrificação da articulação temporomandibular e diminuição do desgaste articular.

De acordo com os dados recolhidos nesta revisão, o uso das terapias injetáveis à base de toxina botulínica ou ácido hialurónico são métodos minimamente invasivos, e revelam-se eficazes e seguros, estão recomendados para o tratamento de vários tipos de disfunções de origem muscular e articular como no caso da dor miofascial, nos deslocamentos do disco com ou sem redução, nas osteoartroses e osteoartrites e nas patologias articulares degenerativas.

Contudo, são necessários mais estudos com uma melhor concepção metodológica para compreender melhor os tipos de DTM e extrair informação clinicamente útil sobre os protocolos mais apropriados para tratar cada uma das diferentes perturbações da ATM.

BIBLIOGRAFIA

- Abouelhuda, A. M., Kim, H. S., Kim, S. Y., & Kim, Y. K. (2017). Association between headache and temporomandibular disorder. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(6), 363–367. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.6.363>
- Almeida, A. M., Fonseca, J., & Félix, S. (2016). *Dor Orofacial e Disfunções Temporomandibulares: Tratamento Farmacológico* (1^a edição). Lisboa: Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial.
- Alvarez-pinzon, N., Sigua-rodriguez, E. A., Goulart, D. R., Olate, S., Farah, G. J., & Filho, L. I. (2018). Toxina Botulínica para el Tratamiento de los Desórdenes Temporomandibulares. *International Journal of Odontostomatology*, 12(2), 103–109.
- Asari, A., Miyauchi, S., Matsuzaka, S., Ito, T., Kominami, E., & Uchiyama, Y. (1998). Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Archives of histology and cytology*, 61(2), 125–135. <https://doi.org/10.1679/aohc.61.125>
- Ataran, R., Bahramian, A., Jamali, Z., Pishahang, V., Sadeghi Barzegani, H., Sarbakhsh, P., & Yazdani, J. (2017). The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, 18(3), 157–164.
- Azam, A., Manchanda, S., Thotapalli, S., & Kotha, S. B. (2015). Botox Therapy in Dentistry: A Review. *Journal of international oral health : JIOH*, 7(Suppl 2), 103–105
- Balanta-Melo, J., Toro-Ibacache, V., Kupczik, K., & Buvinic, S. (2019). Mandibular Bone Loss After Masticatory Muscles Intervention with Botulinum Toxin: An Approach from Basic Research to Clinical Findings. *Toxins*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/toxins11020084>

- Bakheit A. M. (2006). The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Current drug safety*, 1(3), 271–279. <https://doi.org/10.2174/157488606777934431>
- Barbosa, C., & Barbosa, J. (2017). *Toxina Botulínica em Odontologia*. (Elsevier, Ed.) (1st ed.). Rio de Janeiro.
- Barbosa KD, Gonçalves NCV & Sartori LA. (2019). Toxina botulínica en odontología. *Rev Nav Odontol*, 46 (1): 53-58.
- Bass L. S. (2015). Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 23(4), 479–488. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.004>
- Bergstrand, S., Ingstad, H. K., Møystad, A., & Bjørnland, T. (2019). Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of oral science*, 61(1), 82–88. <https://doi.org/10.2334/josnurd.17-0423>
- Brin M. F. (2009). Basic and clinical aspects of BOTOX. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 54(5), 676–682. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.03.021>
- Burr, M. R., Naze, G. S., Shaffer, S. M., & Emerson, A. J. (2021). The role of sleep dysfunction in temporomandibular onset and progression: A systematic review and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation*, 48(2), 183–194. <https://doi.org/10.1111/joor.13127>
- Carruthers, A., Kane, M. A., Flynn, T. C., Huang, P., Kim, S. D., Solish, N., & Kaeuper, G. (2013). The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 39(3 Pt 2), 493–509. <https://doi.org/10.1111/dsu.12147>

- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 29(4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Castaño-Joaqui, O.G., Muñoz-Guerra, M.F., Campo, J., Martínez-Bernardini, G., & Cano, J. (2017). Estado actual de la viscosuplementación con ácido hialurónico en el tratamiento de los trastornos temporomandibulares: revisión sistemática. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 39(4), 213–220. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.11.002>
- Chang, C. L., Wang, D. H., Yang, M. C., Hsu, W. E., & Hsu, M. L. (2018). Functional disorders of the temporomandibular joints: Internal derangement of the temporomandibular joint. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 34(4), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.004>
- Colhado, O. C., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Botulinum toxin in pain treatment. *Revista brasileira de anestesiologia*, 59(3), 366–381. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942009000300013>
- Dall’Antonia, M.; de Oliveira Netto, R. M.; Sanches, M. L. & Guimarães, A. S. (2013) Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Rev. Dor.*, 14(1):52-7
- Dawson, P. E. (2007). Functional occlusion : from TMJ to smile design. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier.
- De Leeuw R. (2008). Internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 159–v. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.004>
- Dressler D. (2012). Clinical applications of botulinum toxin. *Current opinion in microbiology*, 15(3), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.012>
- Dressler, D., Saberi, F. A., & Barbosa, E. R. (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 63(1), 180–185. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000100035>

- Ernberg, M., Hedenberg-Magnusson, B., List, T., & Svensson, P. (2011). Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*, 152(9), 1988–1996. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.036>
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*, 10(7), 701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>
- Ferreira, N., Masterson, D., Lopes de Lima, R., de Souza Moura, B., Oliveira, A. T., Kelly da Silva Fidalgo, T., Carvalho, A., DosSantos, M. F., & Grossmann, E. (2018). Efficacy of viscosupplementation with hyaluronic acid in temporomandibular disorders: A systematic review. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 46(11), 1943–1952. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.08.007>
- Flynn, T. C. (2010). Botulinum toxin: Examining duration of effect in facial aesthetic applications. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(3), 183–199.
- Fonseca, R., Januzzi, E., Ferreira, L. A., Grossmann, E., Carvalho, A., de Oliveira, P. G., Vieira, É., Teixeira, A. L., & Almeida-Leite, C. M. (2018). Effectiveness of Sequential Viscosupplementation in Temporomandibular Joint Internal Derangements and Symptomatology: A Case Series. *Pain research & management*, 2018, 5392538. <https://doi.org/10.1155/2018/5392538>
- Fonseca, R., Januzzi, E., Grossmann, E., Gonçalves, R.T., de Oliveira, P. G., & Almeida-Leite, C. M. (2015). Sequential infiltration of sodium hyaluronate in the temporomandibular joint with different molecular weights. *Revista Dor*, 16(4), 2317-6393. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150063>
- França, K., Kumar, A. B., Fioranelli, M., Lotti, T., Tirant, M., & Roccia, M. G. (2017). The history of Botulinum toxin : from poison to beauty. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167(1), 46–48. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0553-7>

- Freiwald, H. C., Schwarzbach, N. P., & Wolowski, A. (2021). Effects of competitive sports on temporomandibular dysfunction: a literature review. *Clinical oral investigations*, 25(1), 55–65. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03742-2>
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician*, 91(6), 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.08.002>
- Ghosh, P., & Guidolin, D. (2002). Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 32(1), 10–37. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33720>
- Grossmann E, Januzzi E, Iwaki Filho L. (2013). O uso do hialuronato de sódio no tratamento das disfunções temporomandibulares articulares. *Rev Dor*. 2013;14(4):301-6.
- Grossmann, E., Silva, A. N., Jr, & Collares, M. V. (2012). Surgical management of a projectile within the temporomandibular joint. *The Journal of craniofacial surgery*, 23(2), 613–615. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824cd831>
- Guarda-Nardini, L., Cadorin, C., Frizziero, A., Masiero, S., & Manfredini, D. (2017). Interrelationship between temporomandibular joint osteoarthritis (OA) and cervical spine pain: Effects of intra-articular injection with hyaluronic acid. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*, 35(5), 276–282. <https://doi.org/10.1080/08869634.2016.1232788>
- Guarda-Nardini, L., Manfredini, D., Salamone, M., Salmaso, L., Tonello, S., & Ferronato, G. (2008). Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Myofascial Pain in Bruxers: A Controlled Placebo Pilot Study. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 26(2), 126–135. doi:10.1179/crn.2008.017
- Guarda-Nardini, L., Rossi, A., Ramonda, R., Punzi, L., Ferronato, G., & Manfredini, D. (2014). Effectiveness of treatment with viscosupplementation in temporomandibular joints with or without effusion. *International journal of*

oral and maxillofacial surgery, 43(10), 1218–1223.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.05.001>

Hintze, H., Wiese, M., & Wenzel, A. (2007). Cone beam CT and conventional tomography for the detection of morphological temporomandibular joint changes. *Dento maxillo facial radiology*, 36(4), 192–197.
<https://doi.org/10.1259/dmfr/25523853>

Ho, K. Y., & Tan, K. H. (2007). Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. *European journal of pain (London, England)*, 11(5), 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.09.002>

Huddleston Slater, J. J., Lobbezoo, F., Onland-Moret, N. C., & Naeije, M. (2007). Anterior disc displacement with reduction and symptomatic hypermobility in the human temporomandibular joint: prevalence rates and risk factors in children and teenagers. *Journal of orofacial pain*, 21(1), 55–62.

Jacob C. I. (2003). Botulinum neurotoxin type B--a rapid wrinkle reducer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 22(2), 131–135.
<https://doi.org/10.1053/sder.2003.50009>

Jankovic, J. (2017). Botulinum Toxin: State of the Art Mechanism of Action and Pharmacology of BoNT. *Movement Disorders*, 32(8), 1131–1139.
<https://doi.org/10.1002/mds.27072>

Jara, J., Hidalgo, B., & Velásquez, B. (2020). Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de los trastornos temporomandibulares. Revisión sistemática. *Avances en Odontoestomatología*, 36(1), 35-47.

Klasser, G. D., Manfredini, D., Goulet, J. P., & De Laat, A. (2018). Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: A critical appraisal and future directions. *Journal of oral rehabilitation*, 45(3), 258–268.
<https://doi.org/10.1111/joor.12590>

- Loayza, L., Alexander, S., Gaspar, S., & Temistocles, A. (2020). Evaluación anatómica de la articulación temporomandibular mediante resonancia magnética. Artículo de revisión. *Revista Estomatológica Herediana*, 30(4), 285-293.
- Lovati, C., & Giani, L. (2017). Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurological Sciences*, 38, 131–140. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2884-y>
- Luvisetto, S., Gazerani, P., Cianchetti, C., & Pavone, F. (2015). Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. *Toxins*, 7(9), 3818–3844. <https://doi.org/10.3390/toxins7093818>
- Machado, E., Bonotto, D., & Cunali, P. A. (2013). Intra-articular injections with corticosteroids and sodium hyaluronate for treating temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Dental press journal of orthodontics*, 18(5), 128–133. <https://doi.org/10.1590/s2176-94512013000500021>
- Majid, O. W. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.10.022>
- Manfredini, D., Guarda-Nardini, L., Winocur, E., Piccotti, F., Ahlberg, J., & Lobbezoo, F. (2011). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 112(4), 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.021>
- Manfredini, D., Landi, N., Fantoni, F., Segù, M., & Bosco, M. (2005). Anxiety symptoms in clinically diagnosed bruxers. *Journal of oral rehabilitation*, 32(8), 584–588. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2005.01462.x>
- Manfredini, D., & Nardini, L. G. (2010). *Current concepts on temporomandibular disorders* (pp. 25-39). Berlin: Quintessence.
- Manfredini, D., Winocur, E., Ahlberg, J., Guarda-Nardini, L., & Lobbezoo, F. (2010). Psychosocial impairment in temporomandibular disorders patients. RDC/TMD

- axis II findings from a multicentre study. *Journal of dentistry*, 38(10), 765–772. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.06.007>
- Matak, I., Böleskei, K., Bach-Rojecky, L., & Helyes, Z. (2019). Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*, 11(8), 459. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>
- Medina-Sotomayor, I. P., Caraguay-Condoy, A. A., & Alvarez-Arteaga, T. C. (2019). Usos del Ácido Hialurónico en odontología: revisión bibliográfica. *Killkana Salud Y Bienestar*, 3(3), 43-50
- Michelotti, A., Iodice, G., Vollaro, S., Steenks, M. H., & Farella, M. (2012). Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *Journal of the American Dental Association* (1939), 143(1), 47–53. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0018>
- Murphy, M. K., MacBarb, R. F., Wong, M. E., & Athanasiou, K. A. (2013). Temporomandibular disorders: a review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 28(6), e393–e414. <https://doi.org/10.11607/jomi.te20>
- Naumann, M., Boo, L. M., Ackerman, A. H., e Gallagher, C. J. (2013). Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, 120(2), 275–90. doi:10.1007/s00702-012-0893-9
- Nayyar, P., Kumar, P., Nayyar, P. V., & Singh, A. (2014). Botox: Broadening the horizon of dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), ZE25- ZE29. doi:10.7860/JCDR/2014/11624.5341
- Netter, F. H. (2006). *Atlas of human anatomy*. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier.
- Okeson J. P. (2007). Joint intracapsular disorders: diagnostic and nonsurgical management considerations. *Dental clinics of North America*, 51(1), 85–vi. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.09.009>

- Okeson, J. P. (2013). Management of temporomandibular disorders and occlusion. (7th ed), Missouri, EUA: Elsevier Mosby.
- Osiewicz, M. A., Lobbezoo, F., Loster, B. W., Loster, J. E., & Manfredini, D. (2018). Frequency of temporomandibular disorders diagnoses based on RDC/TMD in a Polish patient population. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*, 36(5), 304–310. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1361052>
- Patil, S., Willett, O., Thompkins, T., Hermann, R., Ramanathan, S., Cornett, E. M., ... Kaye, A. D. (2016). Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Current Pain and Headache Reports*, 20(3), 15. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0545-0>
- Peng Chen, Z., Morris, J. G., Rodriguez, R. L., Shukla, A. W., Tapia-Núñez, J., e Okun, M. S. (2012). Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins*, 4(11), 1196–222. doi:10.3390/toxins4111196
- Pirazzini, M., Carle, S., Barth, H., Rossetto, O., & Montecucco, C. (2018). Primary resistance of human patients to botulinum neurotoxins A and B. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(8), 971–975. <https://doi.org/10.1002/acn3.586>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Poluha, R. L., Canales, G. T., Costa, Y. M., Grossmann, E., Bonjardim, L. R., & Conti, P. (2019). Temporomandibular joint disc displacement with reduction: a review of mechanisms and clinical presentation. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 27, e20180433. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0433>
- Quijano Blanco, Y. (2011). Anatomía clínica de la articulación temporomandibular (ATM). *Morfología*, 3(4).

- Racich, M. J. (2018). Occlusion, temporomandibular disorders, and orofacial pain: An evidence-based overview and update with recommendations. *Journal of Prosthetic Dentistry*, (June 2013), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.01.033>
- Said, S., Meshkinpour, A., Carruthers, A., & Carruthers, J. (2003). Botulinum toxin A: its expanding role in dermatology and esthetics. *American journal of clinical dermatology*, 4(9), 609–616. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304090-00003>
- Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., & Wcisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of cosmetic dermatology*, 15(4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
- Samizadeh, S., & De Boule, K. (2018). Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 11, 273–287. <https://doi.org/10.2147/CCID.S156851>
- Scaglione F. (2016). Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins*, 8(3), 65. <https://doi.org/10.3390/toxins8030065>
- Scarfe, W. C., & Farman, A. G. (2008). What is Cone-Beam CT and How Does it Work? *Dental Clinics of North America*, 52(4), 707–730. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2008.05.005>
- Schiffman, E., & Ohrbach, R. (2016). Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 147(6), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.01.007>
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters, W., Drangsholt, M., Ettlin, D., Gaul, C., Goldberg, L. J., Haythornthwaite, J. A., Hollender, L., Jensen, R., ... Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain (2014).

- Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *Journal of oral & facial pain and headache*, 28(1), 6–27. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>
- Schwartz, M., & Freund, B. (2002). Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *The Clinical journal of pain*, 18(6 Suppl), S198–S203. <https://doi.org/10.1097/00002508-200211001-00013>
- Scrivani, S. J., Keith, D. A., & Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disorders. *The New England journal of medicine*, 359(25), 2693–2705. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802472>
- Shephard, M. K., Macgregor, E. A., & Zakrzewska, J. M. (2014). Orofacial pain: a guide for the headache physician. *Headache*, 54(1), 22–39. <https://doi.org/10.1111/head.12272>
- Sipahi Calis, A., Colakoglu, Z., & Gunbay, S. (2019). The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 120(4), 322–325. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.02.015>
- Slavicek, R. (2002). The Masticatory Organ. 2, 59-89. GAMMA, Ed.
- Sundaram, H., Liew, S., Signorini, M., Vieira Braz, A., Fagien, S., Swift, A., De Boulle, K. L., Raspaldo, H., Trindade de Almeida, A. R., Monheit, G., & Global Aesthetics Consensus Group (2016). Global Aesthetics Consensus: Hyaluronic Acid Fillers and Botulinum Toxin Type A-Recommendations for Combined Treatment and Optimizing Outcomes in Diverse Patient Populations. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(5), 1410–1423. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002119>
- Suomalainen, A., Pakbaznejad Esmacili, E., & Robinson, S. (2015). Dentomaxillofacial imaging with panoramic views and cone beam CT. *Insights into Imaging*, 6(1), 1–16. <http://doi.org/10.1007/s13244-014-0379-4>

- Svensson, P., & Kumar, A. (2016). Assessment of risk factors for oro-facial pain and recent developments in classification: implications for management. *Journal of oral rehabilitation*, 43(12), 977–989. <https://doi.org/10.1111/joor.12447>
- Tecco, S., Festa, F., Salini, V., Epifania, E., & D'Attilio, M. (2004). Treatment of joint pain and joint noises associated with a recent TMJ internal derangement: a comparison of an anterior repositioning splint, a full-arch maxillary stabilization splint, and an untreated control group. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*, 22(3), 209–219. <https://doi.org/10.1179/crn.2004.026>
- Tinastepe, N., Kucuk, B. B., & Oral, K. (2015). Botulinum Toxin For the Treatment of Bruxism. *Cranio : The Journal of Craniomandibular Practice*, 33(4), 291–298. doi:10.1080/08869634.2015.1097296
- Tomas, X., Pomes, J., Berenguer, J., & Quinto, L. (2006). MR Imaging of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Pictorial Review 1. *Radiographics*, 765–782.
- Villa, S., Raoul, G., Machuron, F., Ferri, J., & Nicot, R. (2019). Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120(1), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.10.007>
- Walker, K., Basehore, B. M., Goyal, A., Bansal, P., & Zito, P. M. (2021). Hyaluronic Acid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- White, S., Ahmed, B., & Ondhia, A. (2018). The effectiveness of Clostridium botulinum toxin A (Dysport ® , AbobotulinumtoxinA) in the management of temporomandibular dysfunction (TMD) and a small number of other maxillofacial conditions; an open cohort study. *Oral Surgery*, 11(3), 175–182. <https://doi.org/10.1111/ors.12338>
- Yamauchi, P. S., & Lowe, N. J. (2004). Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides

- and hyperhidrosis. *Clinics in dermatology*, 22(1), 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.11.005>
- Yeung, R. W., Chow, R. L., Samman, N., & Chiu, K. (2006). Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 102(4), 453–461. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.09.018>
- Yoshida, K. (2018). Botulinum Neurotoxin Injection for the Treatment of Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation with and without Neurogenic Muscular Hyperactivity. *Toxins*, 10(5), 174. <https://doi.org/10.3390/toxins10050174>
- Zagalo, C., Santos, J. M. dos, Cavacas, A., Silva, A. J. S., Evangelista, J. G., Oliveira, P., & Tavares, V. (2010.). *Anatomia da Cabeça e Pescoço e Anatomia Dentária* (1st ed.). Egas Moniz.
- Zakrzewska, J. M. (2013). Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *Journal of Headache and Pain*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-37>
- Zotti, F., Albanese, M., Rodella, L. F., & Nocini, P. F. (2019). Platelet-Rich Plasma in Treatment of Temporomandibular Joint Dysfunctions: Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 20(2), 277. <https://doi.org/10.3390/ijms20020277>